



Universitat
de Lleida



MENINGOENCEFALITIS D'ORIGEN NO INFECCIÓS EN L'ESPÈCIE CANINA

TREBALL DE FINAL DE GRAU

ESTHER GARRIDO CERVERA

Tutor: Jéssica Molín Molina

DOBLE GRAU EN VETERINÀRIA I EN CIÈNCIA I PRODUCCIÓ ANIMAL
Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Agrària

ÍNDEX

RESUM	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓ.....	6
2. OBJECTIUS	8
3. MATERIAL I MÈTODES	9
3.1 Estratègia de recerca	9
3.2 Criteris d'inclusió i exclusió i extracció de dades.....	9
3.3 Anàlisi de les dades.....	9
4. EPIDEMIOLOGIA	10
4.1 Raça	11
4.2 Edat i sexe	11
4.3 Medi	12
5. ETIOPATOGENÈIA	13
6. LOCALITZACIÓ DE LES LESIONS I SÍGNES CLÍNICS	16
6.1 Meningoencefalitis granulomatosa.....	16
6.2 Meningoencefalitis necrotitzant	17
6.3 Leucoencefalitis necrotitzant	18
7. DIAGNÒSTIC	20
7.1 Diagnòstic diferencial	20
7.2 Anàlisi del líquid cefalorraquidi	22
7.3 Imatge.....	24
7.4 Histopatologia.....	28
8. TRACTAMENT	32
8.1 Citosina Arabinosa.....	34
8.2 Ciclosporina	35
8.3 Procarbazina	36
8.4 Micofenolat mofetil o àcid micofenòlic	36
8.5 Altres fàrmacs	37
8.6 Radioteràpia	38

9. PRONÒSTIC.....	40
9.1 Forma de presentació de la malaltia	40
9.2 Signes clínics	40
9.3 Característiques en la RM	40
9.4 Característiques del LCR	40
9.5 Temps d'inici del tractament	41
9.6 Supervivència a curt termini	41
10. CONCLUSIONS.....	42
8. BIBLIOGRAFIA.....	44
Recursos web.....	44
Cites bibliogràfiques.....	44

RESUM

Les meningoencefalitis d'origen desconegut (MUO) són malalties inflamatòries no infeccioses del sistema nerviós central (SNC) que es caracteritzen per una inflamació aguda i progressiva d'etiologia desconeguda i curs clínic fatal en absència de tractament. Dins de les MUO es reconeixen tres tipus diferents de malalties, la meningoencefalitis granulomatosa, la meningoencefalitis necrotitzant i la leucoencefalitis necrotitzant. Les MUO afecten predominantment a gossos de races petites i terriers tot i que s'ha descrit en gossos de races mitjanes i grans. Es creu que possiblement es tracta de malalties que deriven d'un desordre immunomeditat ja que les MUO responen a teràpies immunosupressores. Els signes clínics variaran en funció de la localització de les lesions dins del SNC, tot i això els signes més importants són signes vestibulo-cerebelars, convulsions, dèficits visuals i estat mental alterat. El diagnòstic ante mortem serà pressumptiu i es farà en funció de les característiques clíniques, edat, raça, anàlisis del LCR i proves d'imatge. La confirmació del diagnòstic requereix l'estudi histopatològic del teixit afectat ja sigui per biòpsia o post mortem. Actualment el tractament principal de les MUO es basa en la teràpia immunosupressora, utilitzant principalment prednisolona, tot i que diversos estudis demostren que la combinació d'aquesta amb altres fàrmacs immunomoduladors comporta un benefici en la teràpia contra les MUO. S'ha de seguir investigant sobre les MUO i la seva etiologia per arribar a poder fer diagnòstics fiables ante mortem, i poder trobar un tractament òptim per combatre-les.

RESUMEN

Las meningoencefalitis de origen desconocido (MUO) son enfermedades inflamatorias no infecciosas del sistema nervioso central (SNC) que se caracterizan por una inflamación aguda y progresiva de etiología desconocida y curso clínico fatal en ausencia de tratamiento.. Dentro de las MUO se reconocen tres tipos distintos de enfermedades: la meningoencefalitis granulomatosa, la meningoencefalitis necrotizante y la leucoencefalitis necrotizante. Las MUO afectan predominantemente a perros de razas pequeñas y terriers aunque se han descrito también perros de razas medianas y grandes. Se cree que probablemente se trate de enfermedades que derivan de algún desorden inmunomediado, ya que estas responden ante terapias inmunosupresoras. Los signos clínicos variaran en función de la localización de las lesiones dentro del SNC, los signos más importantes son signos vestibulo-cerebelares, convulsiones, déficits visuales y estado mental alterado. El diagnóstico ante mortem será presuntivo y se hará en función de las características clínicas, edad, raza, análisis del LCR i pruebas de imagen. La confirmación del diagnóstico requiere estudio histopatológico del tejido afectado por biopsia o post mortem. Actualmente el tratamiento principal de las MUO se basa en la terapia inmunosupresora utilizando principalmente prednisolona, aunque varios estudios demuestran que la combinación de esta con otros fármacos inmunomoduladores aportan un beneficio en la terapia de las MUO. Se tiene que seguir investigando sobre las MUO y su etiología para poder realizar diagnósticos fiables ante mortem y poder encontrar un tratamiento óptimo para combatir las.

ABSTRACT

Meningoencephalitis of unknown origin (MUO) are non-infectious diseases of central nervous system (CNS). They are characterized by acute and progressive inflammation of unknown aetiology and by a fatal clinical course without treatment. The term MUO includes three different types of diseases: granulomatous meningoencephalitis, necrotizing meningoencephalitis and necrotizing leukoencephalitis. Although MUO usually affect toy and terrier breeds, these diseases have also been described in medium and large breed dogs. of. The aetiopathogenesis for MUO remains unclear. However, MUO could result from an autoimmune CNS disorder, as it responds to immunosuppressive therapies. Clinical signs vary depending on the location of lesions in the SNC. The most important signs are vestibulo-cerebellar signs, seizures, visual deficits and altered mental status. Presumptive antemortem diagnosis is done according to the clinical characteristics, age, breed, analysis of the CSF and the characteristics of the lesions on MRI or TC. Definitive diagnosis requires the histopathological examination of the affected tissue from tissue samples obtained either by biopsy or post-mortem examination. The main treatment for MUO is based on immunosuppressive therapy, mainly using prednisolone. Currently, several studies demonstrate the benefit of combination of prednisolone with other immunomodulatory drugs for MUO therapy. We must continue investigating MUO and its aetiology to be able to make reliable antemortem diagnosis and find an optimum treatment to fight them.

1. INTRODUCCIÓ

Les malalties inflamatòries no infeccioses del sistema nerviós central (SNC) en el gos són una sèrie de patologies on existeix una resposta inflamatòria d'origen desconegut que dona lloc a una inflamació del parènquima cerebral i les meninges (meningoencefalitis) on, en ocasions, la medulla espinal també es pot veure afectada (meningoencefalomielitis).

Aquestes patologies es poden classificar de la següent manera:

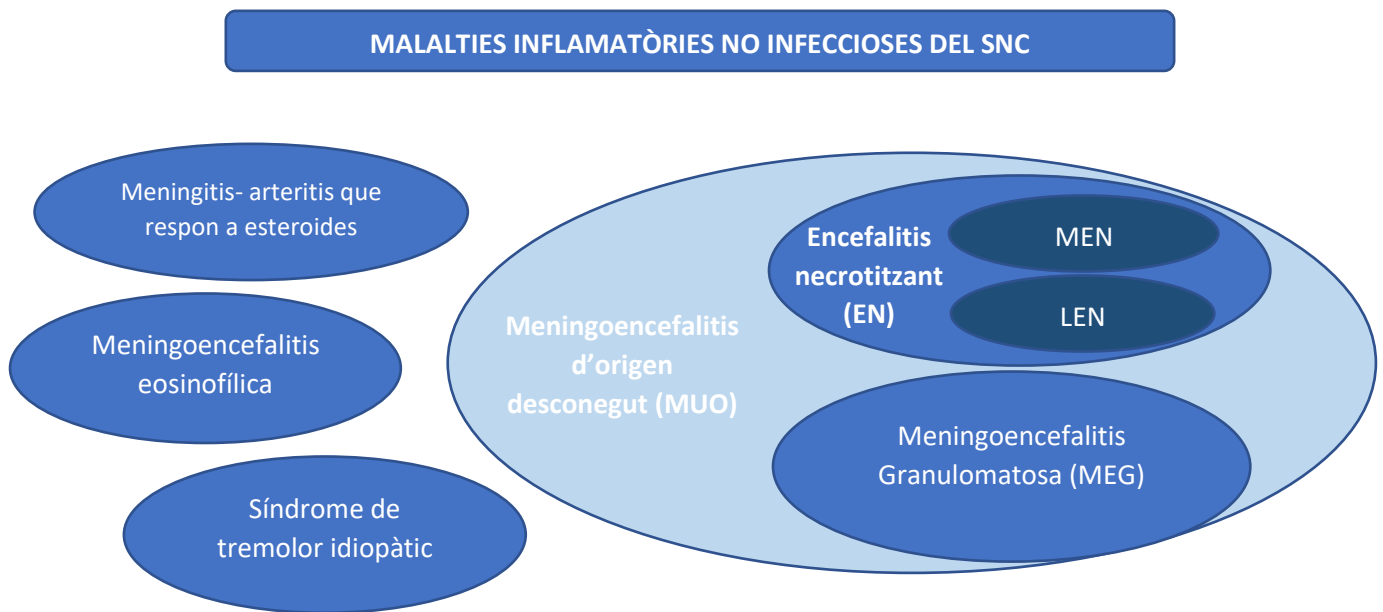


Figura 1. Esquema de les meningoencefalitis d'origen desconegut MEN: Meningoencefalitis necrotitzant. LEN: Leucoencefalitis necrotitzant. Extret de Coates & Jeffery, 2014 ³.

Dins d'aquest grup de malalties, el treball s'ha centrat en les anomenades meningoencefalitis d'origen desconegut o MUO (terme anglosaxó que fa referència a 'meningoencephalitis of unknown origin'). Dintre d'aquest grup es reconeixen 3 malalties diferents, dividides en 2 categories principals en base a les característiques de la lesió:

- Meningoencefalitis granulomatosa (MEG)
- Encefalitis necrotitzant (EN)
 - o Meningoencefalitis necrotitzant (MEN)
 - o Leucoencefalitis necrotitzant (LEN)

La primera MUO en ser descrita va ser la MEG (1978), tot i que és possible que hagués estat descrita abans utilitzant una altra terminologia ¹. La MEN va ser descrita després (1982) anomenada 'encefalitis del gos carlí', ja que es va descriure principalment en aquesta raça¹. La LEN va ser l'última en ser descrita (1993), detectada en gossos de la raça Yorkshire terrier ¹. La majoria de MUO identificades histopatològicament corresponen a la MEG ², aquesta representa aproximadament el 25% de totes les malalties inflamatòries canines del SNC ^{3,4}. Aquestes malalties es caracteritzen per produir una inflamació aguda i progressiva del sistema nerviós central i de les meninges l'origen de la qual és desconegut i no s'ha pogut trobar agents infecciosos implicats en el seu desenvolupament

Les MUO es poden diferenciar d'altres processos inflamatoris no infecciosos com són la meningitis arteritis que respon a esteroides, el síndrome de tremolor idiopàtic i la meningoencefalitis eosinofílica. Aquesta diferència recau en les característiques clíniques i patològiques concretes que presenten aquestes malalties. En el grup de malalties que conformen les MUO, el diagnòstic clínic és complicat degut a la inespecificitat dels signes clínics. El diagnòstic presumptiu ante mortem es basarà en les característiques de les lesions, localització d'aquestes (tècniques d'imatge), especificitat de raça ^{5, 6} i estudi del líquid cefalorraquidi (LCR). El diagnòstic definitiu però, només es podrà fer en base al estudi histopatològic del teixit afectat mitjançant pressa de mostres per biòpsia o post mortem.

2. OBJECTIUS

Aquest treball de final de grau es basa en una revisió bibliogràfica, els principals objectius de la qual són:

- Presentar de manera clara quines són i en què consisteixen les encefalitis no infeccioses o de causa desconeguda en l'espècie canina, centrant-se en la meningoencefalitis granulomatosa, meningoencefalitis necrotitzant i leucoencefalitis necrotitzant.
- Descriure la presentació clínica, mètodes diagnòstics i alteracions patològiques associades a cadascuna de les malalties incloses en aquest grup.
- Revisar els diferents tractaments proposats per al control de les MUO, la resposta al tractament i el pronòstic d'aquestes malalties.

3. MATERIAL I MÈTODES

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de documents relacionats amb les malalties exposades en el treball: la MEGi les EN en l'espècie canina. La recerca s'ha basat tant en articles específics (estudi de casos, tractament), com en revisions bibliografies. Així com altres documents relacionats amb el tema en concret.

3.1 Estratègia de recerca

S'ha realitzat una recerca, especialment en la base de dades de Pubmed i també a Google Scholar d'articles i revisions bibliogràfiques relacionades amb les MUO en el gos. La recerca s'ha fet sobretot en anglès. Per la cerca de publicacions específiques s'han introduït les següents paraules clau de cerca "encephalitis unknown origin dog OR canine" o "granulomatous OR necrotizing meningoencephalitis dog OR canine" més el tema concret a cercar: tractament, pronòstic, fàrmac concret, etiologia, etc. S'han estudiat articles també extrets de les referències bibliogràfiques amb la finalitat d'analitzar la bibliografia més important.

3.2 Criteris d'inclusió i exclusió i extracció de dades

No s'ha limitat la cerca per la data, tot i que només s'han inclòs articles d'abans del 2000 si aquests eren molt rellevants o no s'havien fet estudis posteriors del tema tractat. S'ha inclòs tot tipus d'articles científics, específics o de recerca relacionats amb les meningoencefalitis d'origen desconegut en gos.

De 98 articles cercats, s'han exclòs els articles que no han sigut rellevants en els objectius d'aquesta revisió bibliogràfica i finalment s'han inclòs 77 articles en el treball. Per la selecció s'han llegit els abstracts i en el cas dels articles dubtosos per la seva inclusió, s'ha llegit l'article complet per avaluar si la informació estava relacionada amb el temari o no.

3.3 Anàlisis de les dades

Els articles i la informació analitzada s'ha dividit en revisions bibliogràfiques o estudis específics. Els estudis específics a la vegada, s'han dividit en els diferents subapartats del treball: etiopatogènia, epidemiologia, signes clínics, diagnòstic per imatge, histopatologia, tractament i pronòstic. D'aquests articles s'ha extret la informació relacionada amb el temari en concret. De les revisions sistemàtiques s'ha analitzat la informació que podria ser útil en qualsevol dels apartats anomenats anteriorment.

4. EPIDEMIOLOGIA

Existeixen alguns patrons o factors de risc que poden estar associats en la presentació de les MUO. Factors com la raça, l'edat de presentació de la malaltia o el sexe poden ajudar a definir les MUO o a fer una aproximació al diagnòstic clínic. En la *Taula 1* es troben resumits aquests factors més importants.

Taula 1. Factors que influeixen en la presentació de les MUO.			
FACTORS QUE INFLUEIXEN EN LA PRESENTACIÓ DE LA MALALTIA			
	MENINGOENCEFALITIS GRANULOMATOSA	ENCEFALITIS NECROTITZANT	
		MENINGOENCEFALITIS NECROTITZANT	LEUCOENCEFALITIS NECROTITZANT
Races més comuns	Chihuaua ^{2,6} Daschund ^{2,6-8} Caniche ^{6,7,9,10} West Highland White Terrier ^{2,6,7,10} Shit Tzu ^{8,11} Maltés ^{2,6,8} York Shire ¹⁰ Pomerania ¹⁰	Carlí ^{6,8,9,12} Maltés ^{6,8} Yorkshire Terrier ^{6,13} Chihuahua ^{6,14} Daschund ¹⁵	Yorkshire Terrier ^{5,9} Bulldog Francès ^{4,5} Chihuaua ^{5,6}
Races 'atípiques' o esporàdiques	Doberman, Dàlmata, Pastor Alemany ¹⁰ Labrador, Golden Retriever, Springel Spaniel, Boxer ¹⁶	Sttaforshire Bull Terrier ¹⁷ Papillon ^{6,18} Shitzu, Cotton Tulear, Grifó de Brusseles ¹⁸	Labrador ¹⁶
Edat presentació	Adults (<8 anys) ⁶ 6 mesos -12 anys mitjana de 1.5 anys ⁹ 4-8 anys ²	<4 anys ⁶ MEN: 6 mesos -7 anys ^{12, 19, 3} LEN: 4 mesos -10 anys, mitjana 4.5 ¹³	
Sexe	Femelles més risc ^{6 19 9}	Femelles de petit tamany més risc ¹²	Femelles raça carlina més risc ²⁰

4.1 Raça

Antigament les EN eren conegudes com a encefalitis raça-específiques ja que solen afectar a un tipus de raça concret. Històricament la MEN s'anomenava encefalitis del Carlí i la LEN encefalitis necrotitzant del Yorkshire Terrier ⁶. Al 2009 es va confirmar l'heretabilitat de la MEN en els gossos de raça Carlina ²⁰. Més endavant, al 2014 ²¹, també es van identificar en la raça Maltés factors de risc genètics per el desenvolupament de la MEN. Això suggereix que el factor raça és una característica important d'aquestes malalties.

Les EN solen afectar a races toys. El carlí és la principal raça afectada per la MEN, també s'ha trobat en gossos Maltés, Yorkshire i Chihuahua, entre d'altres ^{6,8,9,12,12,13}. La LEN sol afectar a Yorkshires i Bulldog Francès ^{5,9,5}. La MEG es caracteritza principalment per afectar a varies races petites, sobretot toys i terriers.

És important dir que, tot i que tinguin predilecció per unes races concretes, les MUO poden afectar a gossos de qualsevol raça (veure *Taula 1*). Existeixen 47 casos de gossos de raça mitjana-gran diagnosticats de MUO en la literatura del 1988 al 2015 ¹⁶.

Es pot dir, doncs, que en aquestes malalties la raça és un factor important a tenir en compte a l'hora de guiar el diagnòstic i que pot influir en l'aparició d'aquestes.

4.2 Edat i sexe

Tot i tenir més incidència en una edat que en altres, es diu que les MUO poden afectar a gossos de qualsevol edat ^{3, 16}. L'edat de presentació de la MEG es variable, malgrat la majoria d'autors coincideixen en que afecta a gossos de menys de 8 anys d'edat ^{6,3}. Entre aquests, alguns plantegen que el rang d'edat pot anar dels 6 mesos als 12 anys ⁹, mentre que altres que sol afectar més a gossos d'entre 4 i 8 anys ².

En el cas de les EN, la MEN i la LEN, solen afectar a gossos de menys de 4 anys ⁶. La MEN generalment pot aparèixer dels 6 mesos als 7 anys ^{3,12,19} mentre que la LEN es pot presentar des de els 4 mesos als 10 anys ¹³.

Com es mostra a la *Taula 1*, diversos autors ^{2, 8,11,18, 19} afirmen que les femelles de races petites i terriers tenen més risc que els mascles a patir aquestes malalties.

Tot i que les MUO poden afectar a gossos de qualsevol edat i sexe, aquestes són més freqüents en femelles i en gossos adults sent l'edat de presentació mitjana de 5 anys.

4.3 Medi

Recentment, s'ha defensat que la etiopatogenia d'aquestes malalties té un origen multifactorial amb influències del medi i un rerefons genètic ¹². Tot i això, en un estudi del 2008 ¹² realitzat en 30 gossos Carlins que intenta demostrar si diferents paràmetres com la distribució geogràfica, l'estació de l'any i l'estat vacunal tenen un interès en la patogènia de la malaltia, demostra que no hi ha importància estadística en aquests paràmetres. L'article però fa referència a que el poc nombre de mostres podria ser un impediment per agafar aquestes afirmacions com a certes.

En un altre estudi ²² sobre malalties immunomediades canines en 137 gossos (37 casos de MUO) es va voler comparar les diferències en el nombre de casos en l'entorn rural i en la ciutat. En aquest estudi tampoc es van trobar diferències en la prevalença de les malalties en els diferents medis.

Tot i que es suggereix que el medi i l'entorn poden tenir efecte en l'aparició de les MUO, no sembla que aquest, de moment, sigui un factor de suficient importància tant per a aproximar el diagnòstic com per a poder conèixer millor el desenvolupament d'aquestes malalties.

5. ETIOPATOGENIA

Diversos estudis proposen diferents teories sobre l'etiopatogènia d'aquest tipus de malalties, tot i que actualment l'etiologia i mecanismes fisiopatològics implicats en les MUO son desconeguts i es continua investigant en el tema. Malgrat es creu que, possiblement es tracta de malalties multifactorials, la combinació de diferents factors genètics predisponents amb estímuls mediambientals o infecciosos desencadenants d'una resposta immunomediada exagerada son els factors més importants implicats en el seu desenvolupament ^{3,12}. La base immunomediada de les MUO es veu reforçada pel fet que les MUO responen a teràpies immunosupressores ²³.

S'ha demostrat la predominança de limfòcits CD3 antigen positius i macròfags amb expressió del MHC (del anglès 'major histocompatibility complex') classe II en les lesions de MEG i MEN, el que pot suggerir una possible reacció d'hiperstensibilitat mediada per cèl·lules T ²⁴. Més endavant es va demostrar també en el cas de la LEN ⁴.

S'ha trobat anticossos anti-astròcits en el LCR tant en gossos que presentaven MEN com MEG ^{25,26}. En un estudi realitzat en 9 gossos de raça carlina, en tots els animals es van trobar anticossos anti-astròcits detectats per immunofluorescència ²⁵. En un altre estudi realitzat en 88 gossos amb diferents malalties del SNC es va detectar que els gossos que presentaven MEG, MEN i tumors cerebrals, tenien títols més elevats d'aquests ²⁶. Es necessari, però, fer més estudis per avaluar si la presència d'aquest anticossos anti-astròcits es causa o conseqüència de la inflamació, i per tal de determinar el valor diagnòstic d'aquests resultats.

Al 2011 van ser identificats dos locis de risc genètic associats a la raça carlina en la MEN. L'estudi es va realitzar en 30 gossos carlins afectats per MEN i 68 controls negatius. A més es va trobar també una forta associació amb el DLA-II (del anglès, 'dog leukocyte antigen'), que esta associat en la regulació d'antígens del sistema immune i involucrat en desordres autoimmunes, això suggereix i suporta l'etiopatogènia immuno-mediada de la MEN ²⁷.

Tot i que actualment pesa més l'origen immuno-meditat de les MUO, també s'ha suggerit que aquestes malalties tinguin algun component infecció o representin una resposta

immunomediada secundària a l'exposició d'un antigen. En la *Taula 2* es descriuen els principals agents infecciosos aïllats en gossos amb MUO.

<i>Taula 2. Antígens aïllats en les MUO.</i>				
Malaltia	Nº animals	Antígen aïllat	Tècnica	Referència
MEG	1/1	Virus Borna	PCR	28
MEG	1/1	Virus Borna	PCR	29
MUO	5/53	West Nile	Immunohistoquímica	30
MEG	-	Paramyxovirus	Immunohistoquímica	8
MEG	4/53	Virus de la encefalomiocarditis	Immunohistoquímica	30
MEG	-	Bartonella	-	9
MEG i MEN	1/5 i 5/25	<i>Mycoplasma canis</i>	PCR	31

El virus Borna va ser detectat en el SNC d' alguns gossos amb MEG al Japó i a Suïssa. Degut a aquesta troballa, el virus va ser proposat com a agent causant de MEG ^{29, 28}. Tot i això el virus Borna té predilecció per la substància gris i no blanca, i no sembla que pugui ser un virus d'etiologia comú per la MEG. Estudis d'immunohistoquímica també van demostrar ser positius al virus de West Nile⁹, i al virus de la Encefalomiocarditis en lesions de MEG de diferents gossos ³⁰. També s'ha trobat relació amb alguns tipus de fongs, com *M. Canis* ^{9,31}, mitjançant PCR en mostres de SNC d'animals amb MEG i MEN confirmades, tot i que els autors discuteixen que la implicació d'aquest agent tant podria estar relacionada amb la malaltia primària com amb una troballa secundària associada a la immunosupressió. S'han identificat també espècies de *Bartonella spp.* en casos confirmats de MEG difusa ⁹.

Tot i això, altres estudis no han trobat cap relació amb virus ³² ni altres agents infecciosos. Al 2018 es publicà un estudi on no es troba cap gos (n=22, 11 amb MUO i 11 controls negatius) que doni positiu a cap agent infecció mitjançant una tècnica avançada de seqüenciació metagenòmica ²³.

Deixant de banda els orígens autoimmunes o infecciosos, altres autors i neuropatòlegs suggereixen de la MEG que podria ser un desordre proliferatiu amb característiques tant inflamatòries com neoplàsiques ⁹.

Tot i que actualment la creença en general és considerar que les MUO són malalties multifactorials que donen lloc a una resposta immunomediada, és necessari seguir investigant en la seva etiopatogènia per a poder tenir més coneixements sobre els mecanismes implicats en el desenvolupament d'aquestes malalties i la progressió de les lesions.

6. LOCALITZACIÓ DE LES LESIONS I SÍGNES CLÍNICS

Els signes clínics associats a les MUO reflecteixen les regions afectades del SNC. A la següent taula (*Taula 3*) es mostren els signes clínics més comuns associats a la localització de lesions dintre el SNC.

<i>Taula 3. Signes clínics associats a la localització de la lesió</i>			
SIGNES CLÍNICS ASSOCIATS A LA LOCALITZACIÓ DE LA LESIÓ			
HEMISFERIS CEREBRALS	DIENCÈFAL	TRONC ENCÈFAL	CEREBEL
Alteracions comportament i estat mental, circling (cap al cantó de la lesió) o 'head pressing'	Alteracions comportament i estat mental	Marcada alteració estat mental, postura anormal cap/coll	Tremolors
Ceguera central, no resposta amenaça contralateral	Dèficits nervi òptic (II)	Dèficits múltiples nervis cranials ipsilaterals (III-XII)	Anisocòria amb miosis ull ipsilateral, absència resposta amenaça ipsilateral
Marxa normal o alterada: tetraparesis o hemiparesis contra lateral	Marxa normal, compulsiva o cercles: tetraparesis o hemiparesis contra lateral	Marxa alterada: tetra o hemiparesis/plegia ipsilateral	Marxa alterada: hipermetria, atàxia, estància en base ample
Dèficit en reaccions posturals contralaterals	Dèficit en reaccions posturals contralaterals	Dèficit en reaccions posturals ipsilaterals generalment	Dèficit en reaccions posturals ipsilaterals
Convulsions	Si hipotàlam: Alteracions gana, possibles alteracions endocrines	Possibles signes vestibulars	Possibles signes vestibulars
		Respiració irregular	

6.1 Meningoencefalitis granulomatosa

La MEG forma lesions granulomatoses focals o disseminades al encèfal i/o medul·la espinal acompanyades d'una meningitis no supurativa ^{9, 33}. Afecta principalment a la substància blanca dels hemisferis cerebrals però també pot afectar a la gris i altres àrees com el tronc del encèfal, cerebel i medul·la espinal també es poden veure afectades

^{6,19,34}. Com s'ha comentat anteriorment, els signes clínics dependran de la regió afectada del SNC, tot i així els més freqüents en aquesta malaltia solen ser convulsions, dèficits visuals i signes vestibulo-cerebelars, ^{9, 35}.

La MEG pot presentar 3 formes clíniques, les característiques de les quals determinaran els dèficits neurològics associats i la progressió de la malaltia:

- Focal: és la forma de presentació més comú ². Els signes clínics solen tenir un inici progressiu que solen reflectir lesions localitzades principalment al tronc del encèfal i hemisferis cerebrals, afectant sobretot a la substància blanca ^{3,34,36-39}. La medul·la espinal rarament es veu afectada ⁶. Es caracteritza per una única lesió amb efecte massa que, per les seves característiques i compressió d'estructures adjacents provoca l'aparició dels signes clínics ^{3, 40}.
- Disseminada o multifocal: les lesions es troben distribuïdes per el SNC, principalment al prosencèfal, afectant a substància blanca majoritàriament, substància gris, tronc del encèfal, cerebel, medul·la espinal cervical ^{3,6,9,34,36,39} i leptomeninges ^{34,39}. Els signes clínics presenten un inici agut amb progressió ràpida ^{3,6,38}.
- Ocular: la forma ocular és la forma de presentació menys freqüent d'aquesta malaltia. Es caracteritza per l'aparició de signes aguts de disfunció visual atribuïts a neuritis òptica. Es considera a vegades una presentació particular de la forma focal ¹⁴ que pot progressar a forma disseminada amb el temps ⁶. També pot estar associada a uveïtis anterior i posterior ³ i ceguera amb midriasis arreflèctica ¹⁹. Es poden veure també canvis en la pupil·la (dilatada i sense resposta a la llum) i varis graus d'edema del disc òptic i corioretinitis ^{9, 6}. Aquesta forma pot aparèixer conjuntament amb les altres dues formes ^{9, 19, 6}.

6.2 Meningoencefalitis necrotitzant

La MEN es caracteritza per una necrosis severa amb predilecció pels hemisferis cerebrals que pot afectar a la substància gris i substància blanca subcortical (*Figura 2*), així com les meninges ^{3,6,9,37,41}.

Aquesta malaltia sol presentar signes cerebro-talàmics, degut a la predominança de les lesions al prosencèfal, i mes rarament vestibulo-cerebelars, ja que el cerebel i el tronc de l'encèfal es poden veure menys freqüentment afectats ^{1,3,9}. Els signes clínics més comuns seran convulsions, depressió, marxa en cercles i dèficits visuals ^{3,6,9,13,42} que es presentaran de forma aguda i progressiva ³.

Degut a la naturalesa multifocal de la malaltia hi hauran variacions en els signes clínics ja que aquests seran el reflex de la localització de la lesió. També sembla que variïn en funció de la raça afectada. Per exemple, els gossos de raça gran són més propensos a tenir un estat mental disminuït en comparació amb gossos de races mitjanes/petites ¹⁶.

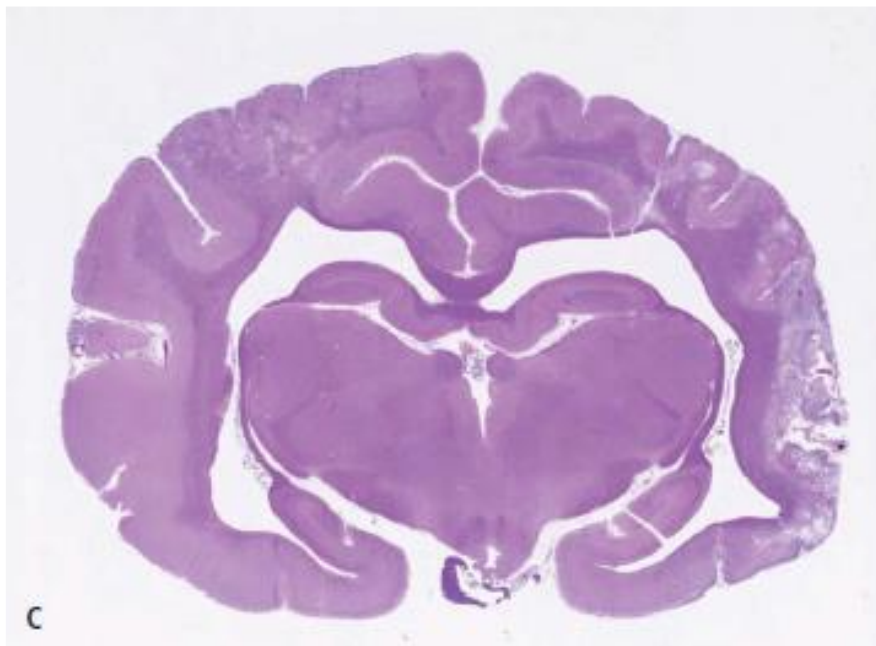


Figura 2. MEN en gos Carlí. Secció histològica dels hemisferis cerebrals i tàlem que mostra extenses àrees de necrosi còrtex cerebral dret i de la substància blanca subcortical de l'hemisferi esquerre. Extret de Vandeveld, Higgins, & Oevermann, 2012 ⁴³.

6.3 Leucoencefalitis necrotitzant

La LEN es caracteritza per lesions malàciques asimètriques (*Figura 3*) i cavitacions localitzades principalment a la substància blanca periventricular i tàlem ^{3,6,9,19}. De forma més infreqüent es poden observar lesions al tronc del encèfal ^{3,6,9,35}. Les lesions en aquesta malaltia són escasses al còrtex i a les meninges ³⁵, principal diferència amb les dues altres MUO.

Igual que en la MEN, els signes clínics es presentaran de forma aguda i progressiva ³. Els principals solen ser pèrdua visual, convulsions i en menor grau signes vestibulars ^{3,9}.

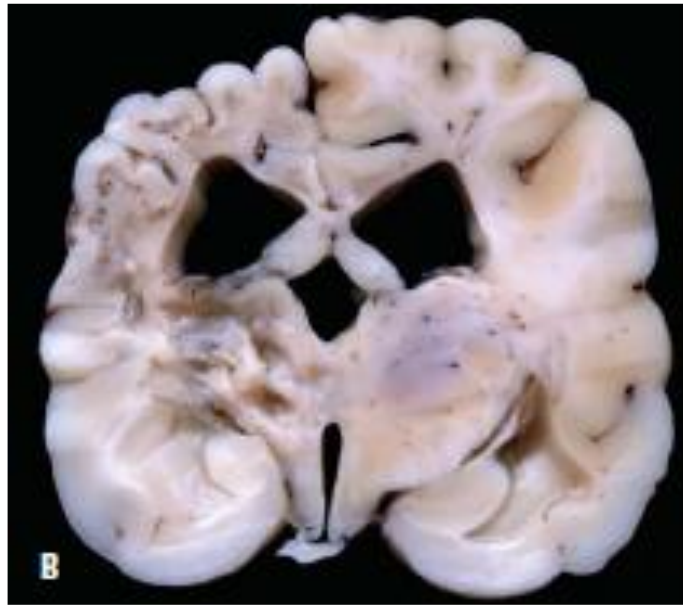


Figura 3 LEN Yorkshire Terrier. Lesions malàciques a la substància blanca subcortical de la corona radiada amb extensió al tàlem, associat a atròfia cerebrocortical i dilatació de ventrícles laterals i tercer ventricle.. Extret de Vandeveld, Higgins, & Oevermann, 2012 ⁴³.

7. DIAGNÒSTIC

Al tractar-se de malalties amb una patogènia encara desconeguda, el diagnòstic ante mortem de les MUO es realitza per exclusió i en base a les característiques de la presentació clínica, edat, raça, anàlisi del LCR i proves d'imatge (tomografia computeritzada i ressonància magnètica). La confirmació del diagnòstic requereix la presa de mostres per poder fer un estudi histopatològic del teixit afectat.

S'ha creat una taula (*Taula 4*) resum com a guia d'aproximació diagnòstica de les MUO amb les característiques més representatives de les malalties que més endavant s'explicaran detingudament.

TAULA 4. Guia d'aproximació diagnòstica de les MUO.

GUIA D'APROXIMACIÓ DIAGNÒSTICA DE LES MUO	
SIMPTOMATOLOGIA	Neurològica reflexant lesions intracranials, que poden ser multifocals, focals o variables i, en alguns casos (MEG) acompanyades de lesions espinals.
EDAT	6 mesos als 8 anys (aproximadament)
RAÇA	>toys i terriers, pot afectar a qualsevol raça.
IMATGE	RM: Lesions hiperintenses (T-2) o de iso a hipointeses (T-1)
LCR	Pleocitosi mononuclear amb predomini de limfòcits (amb excepcions) i hiperproteïnèmia.
PCR	Descartar altres malalties infeccioses, principalment toxoplasmosi, neosporosi i brom.

7.1 Diagnòstic diferencial

A partir de la ressenya, la història clínica y la presentació clínica, es necessari elaborar un diagnòstic diferencial clar per a poder descartar altres possibles malalties i arribar al diagnòstic presumptiu que permeti confirmar o descartar un cas de MUO. Com s'ha comentat prèviament, el diagnòstic definitiu i la subclassificació de la malaltia requereix presa de mostres i estudi histopatològic de les lesions presents al SNC. En la *Taula 5* es mostra un resum de les principals patologies a tenir en compte en el diagnòstic diferencial de les MUO.

Taula 5. Mètode VITAMIND per al diagnòstic diferencial de les MUO.	
V - Vascular	✓ En formes focals i d'inici agut
I – Inflamatori	✓ ≠ Virus del Brom, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Neospora caninum</i>
T - Trauma	X
A - Autoimmune	✓
M - Metabòlic	X
I - Idiopàtic	✓ Meningoencefalitis no infeccioses
N - Neoplàsia	✓ En formes focals
D - Degeneratiu	X

Donat que el control farmacològic les MUO requereix teràpia immunosupressora, en tots els casos de sospita de MUO cal considerar i descartar possibles agents infecciosos, els principals dels quals inclouen el Virus del brom caní, *Toxoplasma gondii* i *Neospora caninum*^{9,13,33,37,44}. També, amb menys importància, agents fúngics com *Cryptococcus spp*³³.

En aquelles formes de malaltia que presenten un inici agut i una distribució focal es important també tenir en compte dins del diagnòstic diferencial problemes vasculars. Tot i això, les patologies vasculars generalment presenten una evolució favorable amb millora de la simptomatologia clínica associada, mentre que la majoria de casos de MUO presenten un quadre clínic progressiu amb empitjorament dels signes clínics⁴⁴.

En funció de la presentació clínica i característiques del pacient és necessari també considerar i descartar altres processos inflamatoris no infecciosos com les altres encefalitis d'etiologia desconeguda o processos neoplàsics. La meningitis-arteritis que respon a corticoesteroides (SRMA 'steroid responsive meningitis-arteritis'), el síndrome de tremolor idiopàtic i la meningoencefalitis eosinofílica, tenen característiques fàcilment diferenciables de les MUO. La SRMA únicament afecta les meninges i es caracteritza per la presència de dolor cervical, la resposta clínica favorable davant del tractament amb corticoesteroides^{3,36,37} i augment de IgA en el LCR⁴⁵. El síndrome de tremolor idiopàtic afecta gossos de capa blanca i clínicament es caracteritza per la presència de tremolor difús a part d'altres signes neurològics com convulsions, nistagme, etc^{3,40}. La meningoencefalitis eosinofílica es diferencia per l'alt % d'eosinòfils present al LCR^{3,40}. Per últim, les presentacions focals associades a un quadre clínic progressiu en animals generalment adults requereixen considerar i descartar possibles neoplàsies del SNC³.

7.2 Anàlisi del líquid cefalorraquidi

El LCR és extret sota anestèsia general de la cisterna magna, per la localització intracranial de les lesions. L'anàlisi del LCR inclou una avaluació de les característiques físiques del mateix, determinació de la quantitat de proteïna total y examen citològic, amb recompte dels diferents tipus cel·lulars. Les característiques del LCR del gos en condicions fisiològiques es presenten en la següent taula:

<i>Taula 6. Característiques del LCR normal del gos</i>	
CARACTERÍSTIQUES DEL LCR NORMAL	
Color	Transparent
Turbidesa	Translúcid
Recompte total de cèl·lules nucleades	0-2 cèl./ μ l ⁴⁶ 0-5 cèl./ μ l
Neutròfils	< 1-2%
Macròfags	No en LCR normal
Cèl·lules plasmàtiques	No en LCR normal
Eritròcits	Absència o pocs
Proteïna	<30 mg/dl (cisterna magna) o <45 mg/d (cisterna lumbosacre)

Taula extreta de: Di Terlizzi & Platt, 2009⁴⁵; Vernau, 2000⁴⁶

En general, les alteracions més característiques del LCR en els casos de MUO són pleocitosis mononuclear, i hiperproteinèmia (veure *Taula 7*). Aquestes alteracions poden variar en funció de la severitat de la malaltia. La hiperproteinèmia és un indicador no específic de malaltia del SNC relacionada amb alteracions de la barrera hematoencefàlica (BHE) o producció d'immonuglobulines ³.

Taula 7. Característiques del LCR en les MUO.

CARACTERÍSTIQUES DEL LÍQUID CEFALORAQUIDI		
MEG	MEN	LEN
Pleocitosis mononuclear <ul style="list-style-type: none"> - Predominança de limfòcits ^{2,33,40} - Monòcits ^{33,40} - Neutròfils que en algunes ocasions poden ser la cèl·lula predominant ^{2,33,40,46} - Proporció variable de macròfags ^{40,46} 	Pleocitosis mononuclear <ul style="list-style-type: none"> - Predominança de limfòcits ^{13,44,46} - Monòcits, que en algunes ocasions poden ser la cèl·lula predominant ^{6,13} 	Alteracions del LCR similars a les altres dues variants ^{1,46} .
↑proteïnes ^{2,6,9,33,46} (40-400mg/dl ³⁴)	↑proteïnes ^{2,13,44,46}	
A vegades LCR normal	A vegades LCR normal	LCR normal quan les lesions no comuniquen amb leptomeninges, espai subaracnoideu i superfície ependimal ⁴⁰

En alguns casos el recompte cel·lular del LCR pot ser normal ^{2,6,9,40,47}. La pleocitosis sol tenir un predomini de limfòcits (*Figura 5*) tant en la MEG com en la MEN, però també s'han trobat casos amb predomini de neutròfils ^{2,6} o més monòcits que limfòcits ^{34,45} en el cas de la MEG o predomini de monòcits en el cas de les EN ⁶.

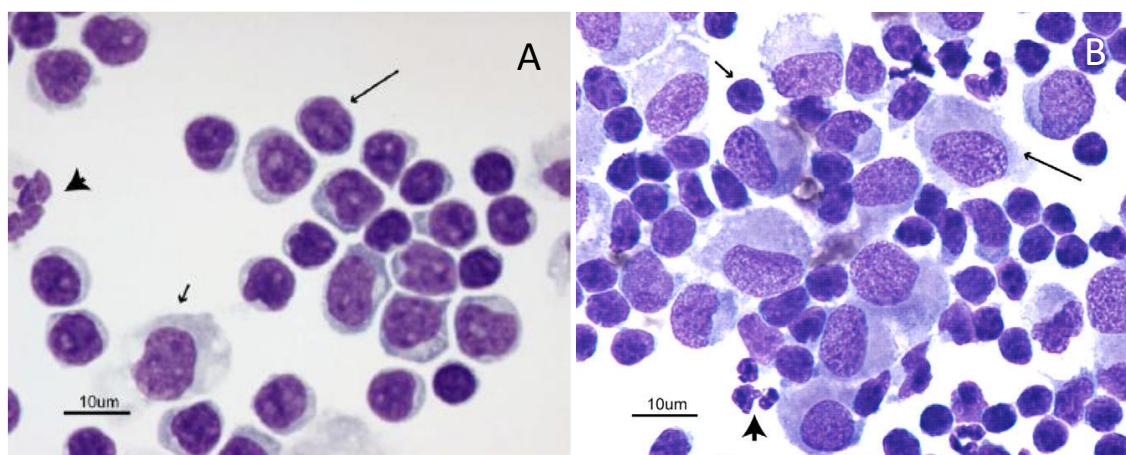


Figura 4. A: LCR de gos Carlí amb MEN. Pleocitosis mononuclear amb predomini de limfòcits. Es veuen limfòcits (fletxa llarga), monòcits (fletxa curta) i escassos neutròfils (caps de fletxa). B: LCR de Weimaranerl amb MEG. Pleocitosis mononuclear amb monòcits (fletxa llarga), limfòcits (fletxa petita) i pocs neutròfils (cap fletxa). Figures extretes de Di Terlizzi & Platt, 2009⁴⁵.

La pleocitosis pot estar present tant en les meningoencefalitis idiopàtiques, infeccioses o en desordres neoplàsics ^{9,33}, per tant s'ha de realitzar una PCR del LCR per descartar possibles malalties infeccioses, principalment brom, toxoplasmosi i neosporosi ^{6,9,25,34}.

7.3 Imatge

La ressonància magnètica(RM) i la tomografia computaritzada (TC) són les tècniques d'imatge que més informació han aportat en el diagnòstic de les MUO. La TC, juntament amb l'anàlisi del LCR, era la eina més utilitzada abans que la RM estigués més disponible en la medicina veterinària³.

La RM és l'eina diagnòstica d'elecció per a la localització i diagnòstic de lesions al SNC, amb una sensibilitat (94.4%) i una especificitat molt altes (95.5%) per la detecció de lesions intracranials^{48,49}. Tot i això, quan la lesió s'ha de classificar en inflamatòria o cerebrovascular, la sensibilitat de la RM disminueix. En un estudi la sensibilitat va ser només del 50% per la detecció de la MEG⁵⁰.

No en tot els gossos es podran localitzar les lesions neurològiques amb les tècniques d'imatge, per tant és important tenir en compte les altres proves diagnòstiques per arribar al diagnòstic presumptiu correcte.

En les *taules 8, 9 i 10*, es mostren les principals característiques de les lesions de les MUO en les diferents tècniques d'imatge.

<i>Taula 8. Característiques en en la RMI i TC de la MEG</i>			
MENINGOENCEFALITIS GRANULOMATOSA			
RM T-1W	RM T-2W	RM T-2 FLAIR	TC
Lesions lleugerament hipointenses a isointenses ^{10,34,51}	Lesions de hiperintenses a isointenses ^{9,10,48,51}	Lesions hiperintenses ^{10,34,48}	Efecte massa
Captació de contrast variable ⁵¹	Lesions amb marges infiltratius i irregulars ⁹ .		Captació de contrast tant en forma focal, disseminada i ocular
	Forma focal: Lesió amb efecte massa ⁹		
	Forma ocular: Nervis òptics isointensos ^{9,15}		

Taula 9. Característiques en la RM i TC de la MEN.

MENINGOENCEFALITIS NECROTIZANT			
RM T-1W	RM T-2W	RM T-2 FLAIR	TC
Lesions de iso- a hipointenses ^{14,17,44}	Lesions hiperintenses ^{9,14,17,44,52}	Àrees amb marges poc definits hiperintenses ^{17,52}	Lesions hipotenses al prosencèfal ⁹
Lesió focal isointensa ¹⁷		En lesions focals marges hiperintensos i centre isointens ¹⁷	
Captació variable de contrast ^{9,14,17,52}			Captació variable de contrast ⁹

Taula 10. Característiques en la RM i TC de la LEN

LEUCOENCEFALITIS NECROTIZANT			
RM T-1W	RM T-2W	RM T-2 FLAIR	TC
Hipointenses o isointenses. ^{9,52}	Hiperintenses amb múltiples àrees cístiques ^{9,52}	Lesions hiperintenses ⁵²	Lesions hipotenses al prosencèfal amb captació o no de el contrast ⁹
Captació variable de contrast ⁹			Captació variable de contrast ⁹

En resum, les lesions de les diferents malalties es podran observar hiperintenses en seqüències T-2W i FLAIR i de hipointeses i isointenses en seqüències T-1W, on la captació de contrast serà variable(Figures 5, 6 i 7).

Les tècniques d'imatge també permeten detectar signes d'augment de pressió intracranial com hidrocefàlia, que es mostrarà com una dilatació dels ventricles, i edema ¹⁰ on veurem lesions isointenses i marges hiperintensos en T-2W⁵¹.

La distribució de les lesions trobades en la RM es important per la diferenciació de cadascuna de les MUO. Les lesions al tronc del encèfal són considerades una troballa típica en casos de MEG i de LEN, però no són considerades comuns en gossos amb MEN ³. La *taula 11* mostra la localització principal de les lesions en les diferents formes de la malaltia que ajudaran en l'enfocament diagnòstic de la RM.

Taula 11. Localització principal de les lesions en les diferents formes de presentació de la malaltia.

		MEG	MEN	LEN
HEMISFERIS	M. BLANCA	X	X (subcortical)	X
	M. GRIS	X	X	
TRONC ENCÈFAL		X		X
CEREBEL		X		
MENINGES		X	X	
MEDULA ESPINAL		X		

Les lesions úniques o focals d'aquestes malalties es poden confondre també amb neoplàsies amb efecte massa. Les neoplàsies, però, solen tenir els marges més regulars i solen ser visibles amb medis de contrast ¹⁰. Per això, sempre s'haurà de valorar tota la informació possible per a poder fer un diagnòstic presumptiu correcte.

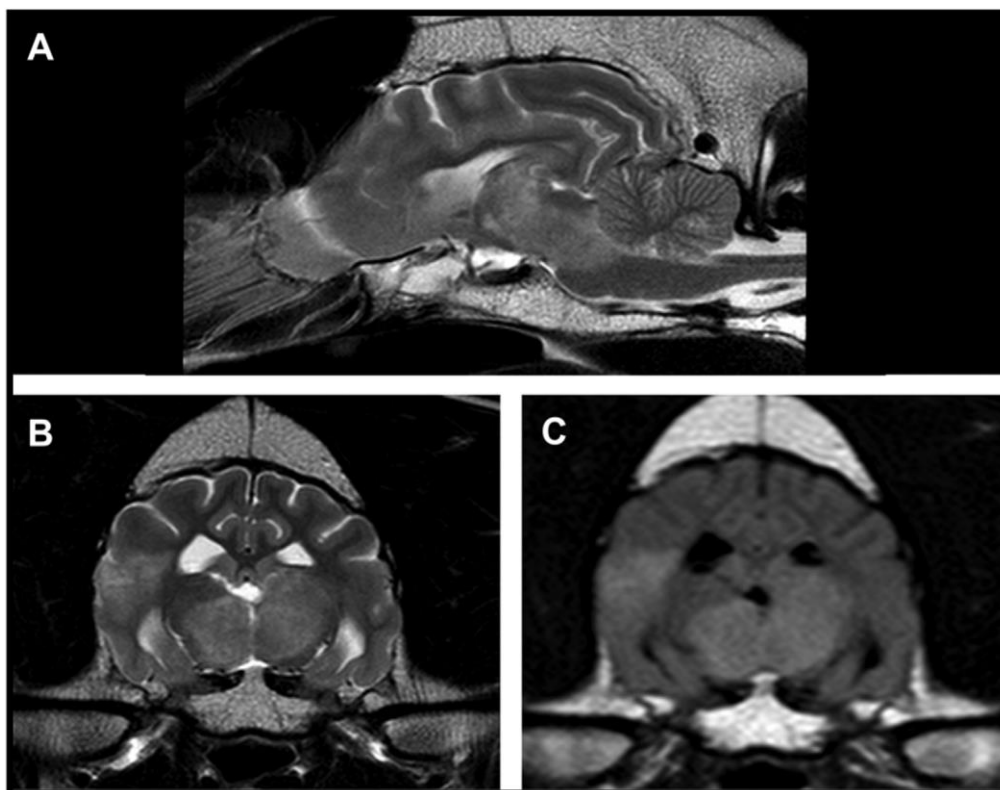


Figura 5. RM: Tall Sagital T2W (A) transvers T2W(B) i tall transvers en FLAIR (C) al nivell de la adherència intertalàmica d'un Golden Retriever diagnosticat amb MEG. Es veuen hiperintensitats difuses tant en les seqüències T2W i T2 FLAIR afectant a substància blanca i gris del prosencèfal (lòbul temporal) i tronc del encèfal. Extret de: Cornelis, Van Ham, Gielen, De Decker, & Bhatti, 2019 ⁴⁸.



Figura 6. RM tall sagital T2W (A) i transvers T2W (B) i tall transvers FLAIR (C) al nivell de la adherència intertalàmica en un gos Maltés diagnosticat amb MEN. Hiperintensitats difuses al prosencèfal afectant la substància gris cortical i blanca subcortical en les imatges T2W i FLAIR, afectant els lòbuls frontal, temporal i parietal. Es pot observar també l'efecte massa que causa marcada atenuació dels solcs cerebrals i oclusió del ventricle lateral dret.. La substància blanca profunda, el tronc del encèfal i el cerebel no es veuen afectats en el cas. Extret de Cornelis, Van Ham, Gielen, De Decker, & Bhatti, 2019 ⁴⁸.

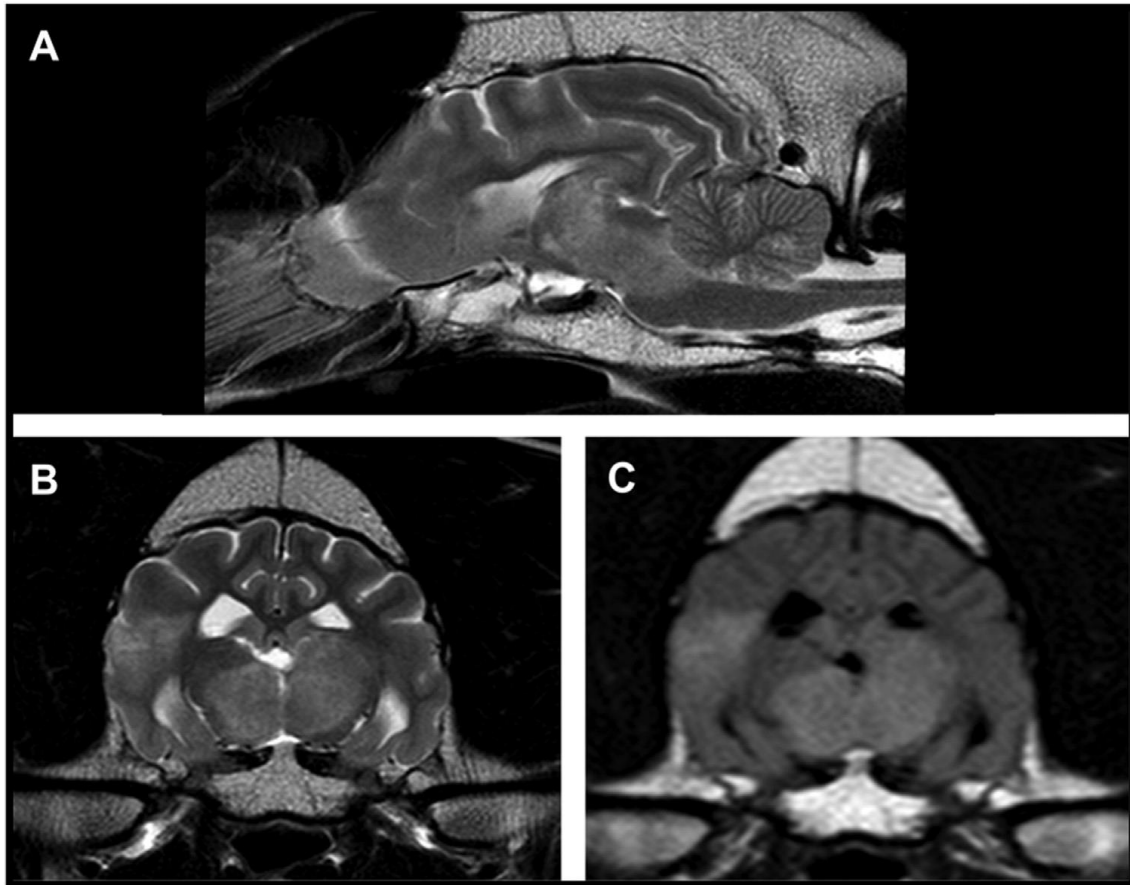


Figura 7. RM, tall sagital en T2W (A), transvers en T2W(B) i tall transvers en FLAIR (C) al nivell de la adherència intertalàmica en un Labrador diagnosticat amb LEN. Múltiples lesions hiperintenses afectant la substància blanca cerebral i el tron de l'encèfal. Extret de Cornelis, Van Ham, Gielen, De Decker, & Bhatti, 2019⁴⁸.

7.4 Histopatologia

El diagnòstic definitiu d'aquestes patologies es realitza mitjançant l'estudi histopatològic de les lesions nervioses. Molts cops la confirmació diagnòstica d'aquests processos es

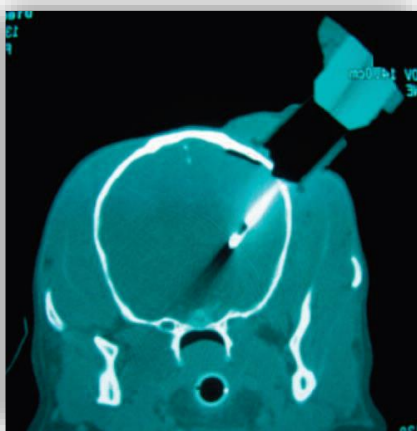


Figura 8. Biòpsia d'encèfal guiada per TC d'un gos amb MEG. Extret de Cloquell Miró & Mateo Pampliega, 2017¹⁹.

realitza post mortem degut a les dificultats per obtenir mostres de teixit nerviós ante mortem. La biòpsia ante mortem és una eina molt útil per a poder obtenir un diagnòstic definitiu. La dificultat recau en la realització de la mateixa i en obtenir una mostra de teixit suficientment gran i representativa de la lesió present. Les tècniques que recentment s'han desenvolupat per a obtenir biòpsia d'encèfal en gossos són les biòpsies guiades per TC (Figura 8), per RM (biòpsia estereotàxica), o la craniotomia i

biòpsia endoscòpica⁵³. La sensibilitat i especificitat del diagnòstic de la biòpsia en les malalties del SNC en gossos va del 82 al 100%. A banda de les limitacions per a l'obtenció de mostres representatives mitjançant biòpsia, hi ha altres riscos que no es poden passar per alt, com la mortalitat (6%) i la morbiditat (29%)³³ associades al procediment i obtenció d'aquest tipus de mostres. La pressa de mostres presenta riscos significatius i es limita a la biòpsia del prosencèfal. Intentar biopsiar el tronc cerebral comporta un risc massa alt de causar danys iatrogènics⁶. La biòpsia cerebral però, continua sent una tècnica costosa que no està àmpliament disponible.

En les taules 12, 13 i 14 es mostren les característiques histopatològiques principals de cada malaltia.

Taula 12. Característiques histopatològiques de la GME.	
MEG	Característiques: Lesions granulomatoses focals o disseminades.
	Distribució: Principalment a la substància blanca ^{6,19,34} , especialment als hemisferis cerebrals i també, en menys freqüència pot veure's afectat el cerebel ¹⁹ .
	Maneguots perivasculars predomini de limfòcits i histiòcits (cèl·lules epitelioides) ^{13, 34} (<i>Figures 9 i 10</i>)
	Infiltrats de cèl·lules mononuclears a substància blanca i meninges ³ .
	Àrees de necrosi i infiltrat de macròfags i astròcits ¹⁷

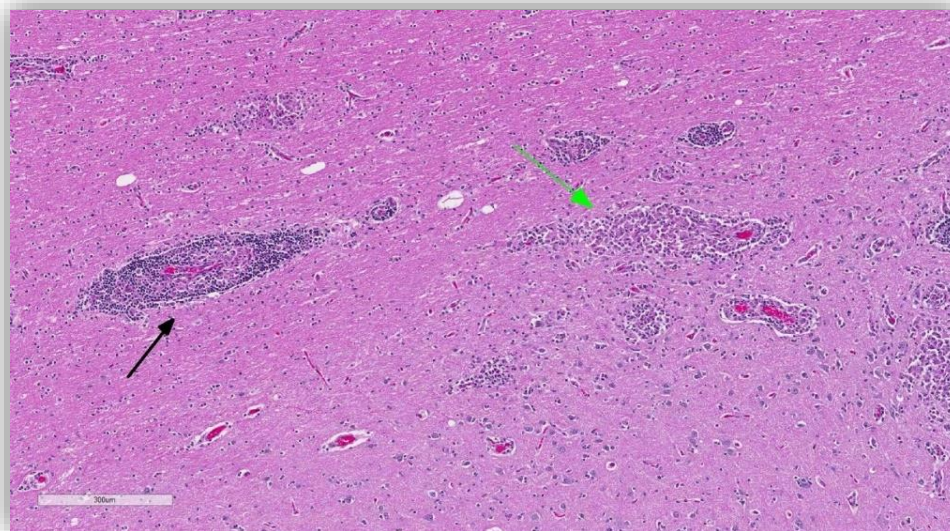


Figura 9. Secció histològica del SNC de gos amb MEG. Presència de manegots perivasculars multifocals en substància blanca i gris dels hemisferis cerebrals. Els espais de Virchow- Robins es troben infiltrats per histiòcits i limfòcits (fletxa negra), amb predomini en alguns casos de presència d'histiòcits(fletxa verda). Tinció hematoxilina-eosina. Extret de www.askjpc.org

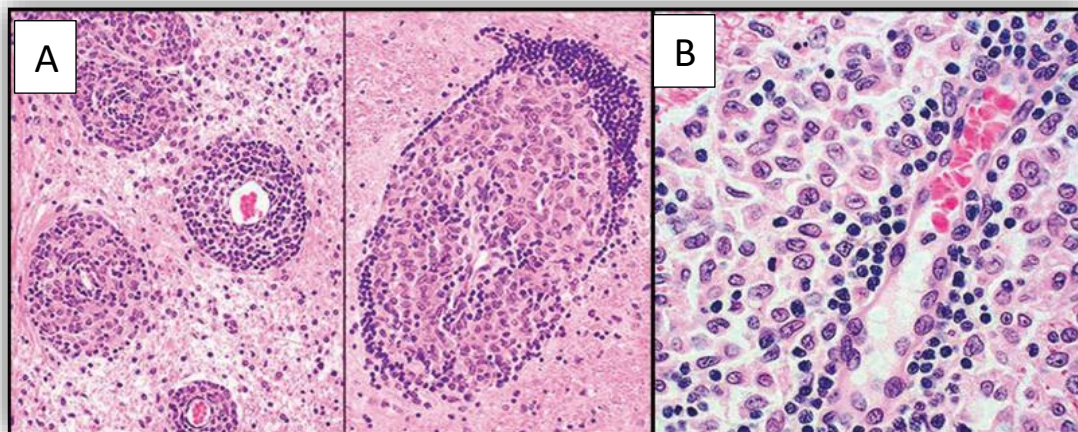


Figura 10. Seccions histològiques del SNC de gos amb MEG. (A) Manegots perivasculars de limfòcits, cèl·lules plasmàtiques i histiòcits. En la imatge de l'esquerra les lesions presenten una distribució multifocal a coalescent. (B) Limfòcits i histiòcits en un manegot perivascular. Tinció hematoxilina-eosina. Exrtet de: Talarico & Schatzberg, 2010⁹

Taula 13. Característiques histopatològiques de la MEN.	
MEN	Característiques: Necrosis severa asimètrica multifocal.
	Distribució: Còrtex cerebral profund ^{19,41} , substància blanca subcortical i meninges ^{6,14,19,41} En ocasions al cerebel ¹² .
	Manegots perivasculars predomini de limfòcits ^{13,17} i macròfags ⁴¹ (veure Figura 11)
	Gliosia amb astrocitosis gemistrocítica al voltant del focus de necrosis ^{8,13,41,44}
	Leptomeninges amb infiltrat de neutròfils, macròfags, limfòcits i cel. Plasmàtiques ¹⁷
	Malàcia si crònic ⁵

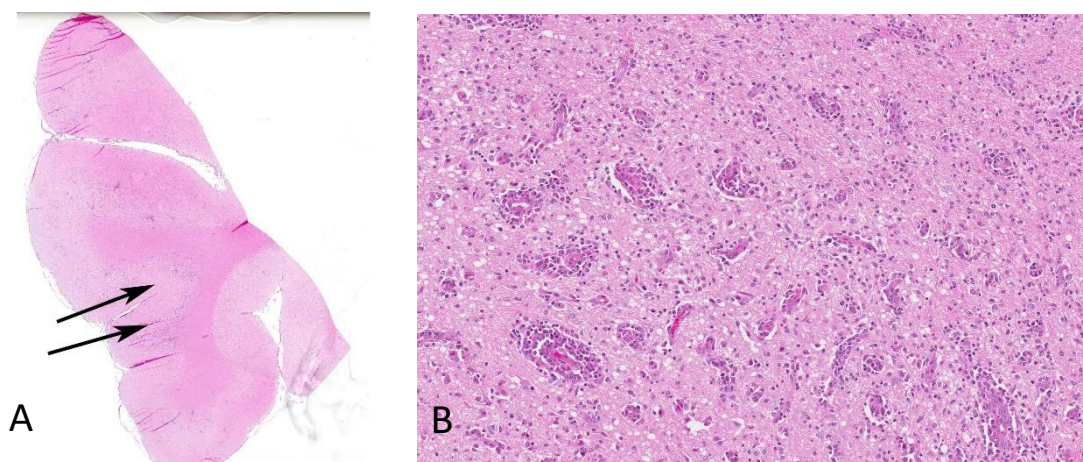


Figura 11. (A) Seccions histològiques de hemisfèries cerebrals de gos amb MEN. Hiper cellularitat perivascular del còrtex profund (fletxes) a la unió de les substàncies gris i blanca. (B) substància gris amb manegots perivasculars en vasos petits.). Tinció hematoxilina-eosina. Exrtet de www.askjpc.org.

Taula 14. Característiques histopatològiques de la LEN.	
LEN	Característiques: Necrosis amb cavitacions asimètriques, bilaterals.
	Distribució: substància blanca periventricular i tàlem ^{5,6,9,19,41} . Infiltració lleu de macròfags a substància blanca cerebral i tàlem ⁴¹ (Figura 12)

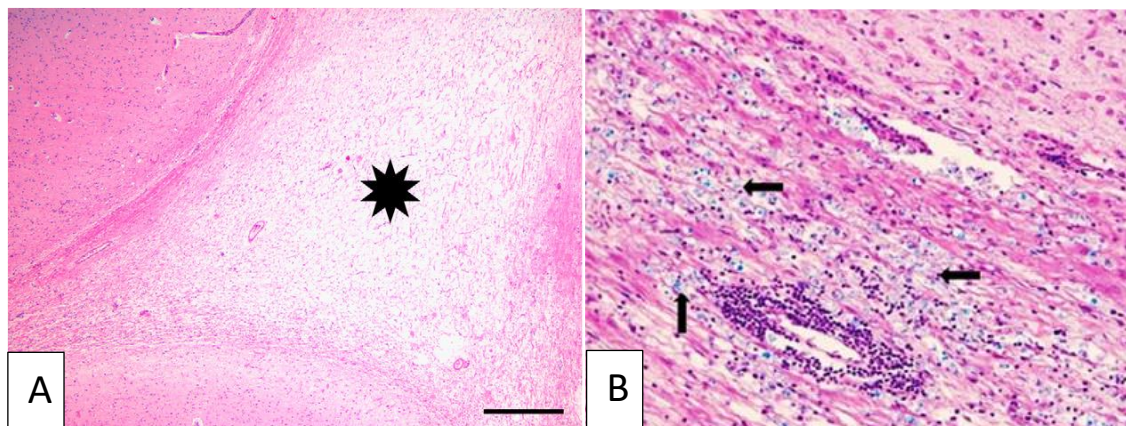


Figura 12. A: Tall histològic a nivell dels hemisferis cerebrals en un gos amb LEN. Severa necrosis cavitaria a la substància blanca subcortical (asterisc). B: Tall histològic de LEN, manegots perivasculars i infiltració inflamatòria difusa amb presència de macròfags (fletxes) en substància blanca subcortical. Extret de www.askjpc.org

8. TRACTAMENT

En absència de tractament les MUO resulten en un curs clínic progressiu i fatal. Actualment el tractament principal d'aquestes malalties es basa en la immunosupressió. Aquesta premissa ve donada per la hipòtesis que aquestes malalties poden tenir un origen immunomeditat²⁴. El principal problema del tractament d'aquestes meningoencefalitis és que no hi ha establert un protocol únic i específic en el que basar-se. Això és deu principalment a que les investigacions en aquesta línia tenen la dificultat de realitzar estudis fiables degut a la heterogeneïtat de la malaltia, el poc nombre de casos inclosos en els estudis, el nombre limitat de casos amb confirmació histopatològica, entre d'altres ^{34,54}.

Tradicionalment el tractament per a les MUO ha consistit en l'administració de corticoesteroides, prednisolona comunament, a dosis immunosupressores. El principal mecanisme d'acció dels glucocorticoides és la inhibició de la síntesis de prostaglandines i leucotriens, substàncies que medien en els processos inflamatoris i en la resposta immunològica.

La teràpia es basa en l'administració de prednisolona via oral(PO). La dosi inicial sol variar entre 1.5-2mg/kg/12h i es redueix progressivament a mesura que avança el tractament fins arribar a una dosi de manteniment que varia entre 0.25-0.5mg/kg cada dos dies o, en ocasions, s'atura completament ^{6,9}. Només s'ha trobat un estudi publicat que analitza els glucocorticoides com a monoteràpia per al tractament de les MUO. Es descriu una dosi inicial de 30mg/Kg IV de prednisolona seguida de 15mg/kg IV després de 3 hores del tractament inicial i una dosi final de 10mg/kg IV després de 3 hores d'aquesta ⁵⁵. Després d'aquest protocol d'inducció es continua a les dosis normals (1 mg/kg PO cada 12h). En aquest estudi ⁵⁵ la supervivència mitja dels gossos va ser de 602 dies i no es descriu cap efecte advers important.

El principal problema dels glucocorticoides, com s'ha comentat abans, es que tot i oferir una bona resposta inicial, els signes clínics solen recórrer ràpidament al disminuir la dosi d'aquests ^{40, 34}. A més, els efectes adversos poden ser pronunciats en alguns casos. Els principals efectes indesitjats associats al tractament perllongat mitjançant glucocorticoides són la poliúria/polidípsia, polifàgia, augment de pes, hepatotoxicitat, ulceració gastrointestinal, pancreatitis i hiperadrenocortisisme iatrogènic ^{9, 34}.

Per aquests motius els estudis d'investigació actuals es basen en la combinació de corticoesteroides amb altres fàrmacs immunosupressors per tal de poder reduir la dosi de prednisolona o arribar a suprimir-la complement i, així, garantir un major temps de supervivència amb un bon control dels signes clínics de les MUO i reduir o eliminar l'aparició d' efectes adversos ^{56,57}.

En la *taula 16* es mostra el temps mig de supervivència (TMS) associat a diferents protocols de tractament mitjançant glucocorticoides únicament o en combinació amb altres fàrmacs.

<i>Taula 15. TMS de diferents teràpies per al tractament de les MUO.</i>			
FÀRMAC	N	TMS	REFERÈNCIA
PREDNISOLONA	16	602 (45-654)	55
	3	58.3 (±30.5)	58
	7	28 (3-63)	59
CICLOSPORINA	1	1096	60
	4	930 (60 a >1290)	61
	7	620 (8-870)	59
	4	305 (±94.7)	58
	3	87 (70 -170)	60
CITOSINA ARABINOSA	10	531 (45-1625)	62
	1	>365	11
	11	340 (78 a 603)	63
MICOFENOLAT MOFETIL	25	731 (43-1672)	64
	25	250 (6 a >1679)	65
PROCARBAZINA	21	420	66
AZATIOPRINA	24	1834 (50-2469)	67
*N= número de gossos			

No existeix una evidència científica que un fàrmac sigui millor que un altre en el tractament de les MUO. S'ha de tenir en compte que la resposta al tractament variarà de forma individual i depenent del tipus de malaltia. En estudis on es compara l'acció dels corticoesteroides en combinació amb altres fàrmacs el TMS dels gossos tractats amb una monoteràpia de prednisolona és més baix ^{58,59} (veure *Taula 15*). En la revisió bibliogràfica del 2010 de Granger, Smith and Jeffery ², es mostra com els gossos tractats amb corticoesteroides més un altre agent immunosupressor presenten un TMS més elevat (de 240 a 540 dies n=96) comparat amb els que només utilitzen prednisolona (28 a 357 dies n=43).

A continuació s'exposen els principals agents immunosupressors que s'utilitzen en combinació amb la prednisolona en el tractament de les MUO.

8.1 Citosina Arabinosa

La citosina arabinosa és un fàrmac antineoplàsic que actua en les cèl·lules que es divideixen inhibint la síntesis de pirimidina, se sol utilitzar en limfomes i desordres mieloproliferatius ⁵⁷. Degut a la seva capacitat per a travessar la barrera cerebral es va teoritzar la seva capacitat per tractar les MUO ⁵⁷.

El tractament es basa en combinar la seva administració amb prednisolona, donant una dosi inicial de citosina arabinosa de 50mg/m³/12h subcutània (SC) durant dos dies consecutius, un cop cada tres setmanes i anant augmentant el temps entre dosis progressivament ^{54,63,68,69}. La combinació de la citosina arabinosa amb la prednisolona permet reduir la dosi de la segona sense que els signes clínics recorrin i disminuint així els efectes adversos associats a l'administració continua i perllongada dels glucocorticoides ⁹. La citosina arabinosa ha estat reportada com a un tractament eficaç per a formes oculars o difuses de MEG. Tot i que les formes difuses de MEG tenen un pronòstic pobre, en un estudi del 2002 realitzat en una femella de Shit-tzu diagnosticada amb MEG difusa, el tractament amb citosina arabinosa va ser favorable, disminuint els efectes adversos de la prednisolona i millorant els signes clínics inclús amb la interrupció total de l'administració de prednisolona ¹¹.

La citosina arabinosa se sol administrar via SC ja que es diu que aquesta ruta produeix una absorció prolongada i lenta del fàrmac que és útil per maximitzar l'efecte d'aquest ⁶⁸. No obstant això, estudis recents es basen en la seva administració mitjançant una infusió continua (CRI) del fàrmac, el que permet perllongar de forma sostinguda en el temps dels nivells plasmàtics de citosina arabinosa ^{68,70,71}. L'estudi de Lowrie et al. revela que administrada en CRI presenta una mortalitat més baixa, (10%) comparada amb l'administració SC que va ser del 56% en un estudi amb 80 casos ⁶⁸.

Els principals efectes adversos de la citosina arabinosa són la mielosupressió, vòmits, pèrdua de pel i diarrea ^{34,62}. Tot i això, aquests efectes són mínims quan el tractament es combina amb prednisolona ^{9,63}. En un estudi el 2006 ⁶² 4 de 11 gossos tractats amb citosina arabinosa i prednisolona van presentar efectes com alopecia, dermatitis o altres

signes cutanis. En altres estudis no han estat descrits efectes adversos importants ^{11,63}. Com en tots els altres tractaments, és important portar un bon control de la teràpia i tenir en compte que el pic de immunosupressió es dona a la setmana d'iniciar el tractament ⁶³.

8.2 Ciclosporina

La ciclosporina és un fàrmac que actua suprimint l'activació i la proliferació dels limfòcits T i B, disminuint la síntesi de citoquines i immunoglobulines, respectivament ^{3,9}. La ciclosporina té poca permeabilitat per creuar la barrera hematoencefàlica (BHE), tot i això, quan aquesta es troba alterada degut a processos inflamatoris, el fàrmac té més facilitat per penetrar-la ⁷².

La ciclosporina es pot administrar com a monoteràpia per al tractament de les MUO, el seu cost és elevat i és comú el seu ús en combinació amb la prednisolona. S'utilitza via oral en dosis que poden anar dels 3 als 15mg/kg cada 24h ^{7,58-60,72,73}. La teràpia amb prednisolona es redueix al avançar el tractament mentre que la de ciclosporina es pot mantenir ^{58,60} o es pot disminuir fins a 2.5mg/kg/24h ⁷.

Tot i que en varis estudis no es descriuen efectes adversos ^{58,60,69}, els principals són hiperplàsia gingival (4/10 gossos)⁷², efectes gastrointestinals com vòmits^{59,69,72} (2/10, 1/1 i 1/7 gossos), també s'han descrit altres com hirsutisme i hipertricosi ⁹. Aquests efectes solen desaparèixer al disminuir la dosi del fàrmac ^{9,72}. Un estudi del 2004 ⁵⁶, revela que la ciclosporina comporta menys risc de mielosupressió comparat amb la procarbazona o la citosina arabinosa.

Un estudi del 2007 ⁷² l'utilitza en combinació amb el ketoconazol (8mg/kg/24h PO). La combinació d'aquests dos fàrmacs permet reduir la dosi de ciclosporina, ja que es redueix l'eliminació sistèmica d'aquesta, permetent així arribar als nivells plasmàtics adequats amb una dosi més baixa i, consegüentment, reduir l'aparició d'efectes adversos associats al fàrmac. Aquest estudi assegura que aconseguir uns nivells plasmàtics del fàrmac de 200 a 400ng/ml és important per a garantir un bon control de la malaltia.

S'haurà de tenir en compte també que la teràpia amb ciclosporina es podrà veure afectada per el tractament amb fenobarbital o altres barbitúrics per al control de les convulsions, ja que aquests disminueixen els nivells de ciclosporina en sang ^{69,72}.

8.3 Procarbazina

La procarbazina és un fàrmac capaç de creuar la BHEi que actua selectivament inhibint les cèl·lules T produint danys en l'ADN i a la síntesis de proteïnes del ARN ⁵⁷. Se sol administrar via oral ja que així és ràpidament absorbida per el tracte gastrointestinal, a una dosi de 25 a 50mg/m² cada 24 hores ^{57,66}.

Els seus efectes adversos inclouen mielosupressió, gastroenteritis hemorràgica, nàusees, vòmits, disfunció hepàtica ^{34,66} i neurotoxicitat ⁹. En l'estudi del 2007 ⁶⁶ 10 de 21 gossos van presentar efectes adversos al fàrmac, 7 amb mielosupressió i 9 amb gastroenteritis hemorràgica. Si el pacient desenvolupa mielosupressió es redueix la dosi al 50% o s'interromp la teràpia depenent de la gravetat dels problemes sorgits ⁶⁶. Igual que la ciclosporina i la leflunomida, la procarbazina és un fàrmac amb un cost elevat.

Es recomana el control clínic setmanal del pacient en el primer més i seguidament un cop al més ^{9,34,66}.

8.4 Micofenolat mofetil o àcid micofenòlic

El micofenolat mofetil és un fàrmac immunomodulador la forma activa del qual, l'àcid micofenòlic, inhibeix la biosíntesis de purines en els limfòcits al inhibir l'enzim inosina monofosfat deshidrogenasa. Això impedeix la proliferació de limfòcits T ⁶⁵. Actualment aquest fàrmac s'utilitza per tractar la miastènia gravis en el gos ⁴⁰.

Actualment, hi han pocs estudis basats en el micofenolat mofetil per al tractament de les MUO, tot i així s'ha vist que és un fàrmac útil per al tractament d'aquestes malalties ^{40,65}. L'estudi de Gutiérrez, 2009⁴⁰ afirma que aquest fàrmac sembla especialment útil per al tractament de la LEN, sent possible interrompre totalment l'administració de glucocorticoides sense l'aparició de recidives.

Se sol utilitzar una dosi inicial de 20mg/kg cada 12 hores, aquesta es redueix a la meitat passats d' 1 a 3 mesos ^{40,64,65}. La seva administració es fa via oral, però també es pot administrar via intravenosa (IV), cosa que podria comportar un avantatge en casos amb alteracions neurològiques severes o amb canvis importants en l'estat mental ⁶⁵.

L'efecte advers més comú associat a l'administració d'aquest fàrmac és la diarrea hemorràgica ^{9,40,65}. També pot causar altres problemes gastrointestinals com nàusees,

diarrea, vòmits i dolor abdominal, o amb menys freqüència alteracions hematològiques o genitourinàries ⁴⁰. La seva administració amb el menjar pot reduir els efectes adversos⁴⁰. S'ha de prestar major atenció a aquests efectes sobretot en les dues primeres setmanes després del inici del tractament ⁶⁵.

8.5 Altres fàrmacs

Existeixen altres possibles fàrmacs que es poden utilitzar com a teràpia per al tractament de les MUO, com l'azatioprina, la leflunomida i la lomustina, entre d'altres. Aquests fàrmacs s'han descrit en aquest apartat degut al seu menor ús i les poques referències bibliogràfiques existents al respecte. A la *taula 16* es mostren les dosis utilitzades d'aquests fàrmacs per al tractament de les MUO i els seus principals efectes adversos.

Taula 16. Dosis i efectes adversos de l'azatioprina, la leflunomida i la lomustina.			
	Azatioprina	Lomustina	Leflunomida
Dosis	2mg/kg PO cada 24h durant dues setmanes i després es redueix a 2mg/kg PO cada 48h ^{67,67} .	44-88 mg/m ² P.O cada 6 setmanes disminuint la dosi un 25% si es presenta leucopènia (<3x10 ⁹ cèl/L) ⁷⁴	1.5 a 4 mg/kg P.O un cop al dia. Ajustar dosi mesurant els nivells sanguinis d'A77 (teriflunomida), metabòlit actiu d'aquest fàrmac, 24h després de la dosi ⁹
Efectes adversos	Mielosupressió, desordres gastrointestinals, pancreatitis, hepatotoxicitat ⁷⁵ .	Mielosupressió i desordres gastrointestinals (vòmits i diarrea) Heatotoxicitat a dosis altes ⁹	Efectes adversos escassos, pot provocar trombocitopènia i colitis hemorràgica ⁹

L'azatioprina és un profàrmac on al fetge es converteix en el seu principi actiu, la 6-mercaptopurina. Aquest metabòlit citotòxic inhibeix la síntesi d' ADN i de mitosis, disminuint la síntesi de limfòcits i immunoglobulines ⁷⁵. S'utilitza en veterinària sobretot en desordres del sistema immunològic com l'anèmia hemolítica, la trombocitopènia immunomediada, la poliartritis immunomediada, lupus eritematós i miastènia gravis, entre d'altres ⁶⁷.

La lomustina és un agent antineoplàstics amb potents propietats immunosupressores ja que és tòxic per als limfòcits i que fàcilment creua la BHE ⁹. En gossos s'usa per al tractament del limfoma. Hi ha pocs estudis respecte la utilització d'aquest fàrmac per al tractament de les MUO. Tot i que els resultats són bons sobretot quan s'utilitza en combinació amb prednisolona, s'ha de seguir investigant. En un estudi del 2011 on es comparava el tractament de 43 gossos amb MEG (n=25) i EN (n=18) amb lomustina i prednisolona o prednisolona sola, els gossos tractats amb la combinació de fàrmacs van presentar un TMS major(392 dies vs 207 dies), amb escassos efectes adversos al fàrmac ⁷⁴.

La leflunomida és un fàrmac immunomodulador que inhibeix la proliferació de limfòcits B i T i suprimeix la producció d'immunoglobulines ⁹. Són necessaris més estudis per a poder avaluar l'aptitud d'aquest fàrmac.

8.6 Radioteràpia

La radiació ha estat proposada com un tractament alternatiu, sobretot per les formes focals de MEG ³⁴. En l'estudi de Muñana i Luttgen ⁴², que inclou gossos tractats mitjançant radioteràpia, 6 gossos amb la forma focal van presentar un TMS significativament major que els gossos que no van rebre la teràpia (únicament tractats amb glucocorticoides). En aquest mateix estudi un gos inclòs amb la forma multifocal no va respondre al tractament. En un estudi més recent on es tractaven amb radiació 3 gossos amb forma focal i 3 amb forma multifocal, dos de l'últim grup van millorar després de la teràpia amb una reducció significativa de la mida de les lesions ⁷⁶.

Les reaccions que pateix un teixit sa al ser irradiat normalment són autolimitants i són ben tolerades. Aquestes reaccions inclouen pèrdua de pel, otitis i conjuntivitis, keratoconjuntivitis i úlcera corneal si afecta als ulls ³⁴. Aquests efectes són aguts i solen desaparèixer en 3 o 5 setmanes. També pot ser que apareguin signes més tardans entre les 2 setmanes i els 3 mesos, que poden ser els comentats anteriorment o causar estupor al animal, aquests no són gaire freqüents i responen a corticoesteroides. Els efectes tardans retardats són els que poden afectar més la qualitat de vida i estat de salut de l'animal, ja que son progressius i no es poden tractar. Aquests poden aparèixer entre els 6 mesos i anys després de la teràpia i el més important és la necrosis del encèfal. Aquests

signes estan directament relacionats amb la quantitat de radiació aplicada en el tractament ³⁴. L'estudi de Beckman ⁷⁶ proposa una teràpia de 30Gy distribuïda en dues setmanes en 10 fraccions diàries de 3 Gy, en combinació amb l'administració de corticoesteroides.

S'ha de continuar investigant per tal d'extreure conclusions definitives dels beneficis de la radioteràpia com a opció terapèutica per al tractament de les MUO.

9. PRONÒSTIC

El pronòstic dels pacients amb MUO variarà de forma individual ⁶⁸. Existeixen diferents factors que es relacionen amb un pitjor pronòstic en l'evolució de la malaltia, els quals s'exposen a continuació.. La suma de tots aquests punts ha de servir per poder arribar a determinar el pronòstic de l'animal el més acuradament possible.

9.1 Forma de presentació de la malaltia

Formes focals de MEG tenen major temps de supervivència que formes difuses ^{63,66}. Segons un estudi publicat al 1998 ⁴², els gossos amb les lesions focals al encèfal tenen major temps de supervivència que aquells que presenten lesions multifocals o localitzades al tronc del encèfal.

9.2 Signes clínics

La millora clínica dels signes està correlacionada amb la resolució de les lesions inflamatòries, evidenciable mitjançant proves d'imatge, i amb una bona resposta al tractament per part del gos. Es creu que alguns signes clínics concrets poden estar relacionats amb un pitjor pronòstic. Els pacients amb convulsions o un estat mental disminuït presenten pitjor pronòstic ^{42,66,70}.

9.3 Característiques en la RM

Certes característiques en la RM poden predir la recaiguda del pacient o la seva millora ⁴². L'evidència de pèrdua de surcs cerebrals i l'herniació cerebelar augmenten el risc de mort en els primers 3 mesos ^{54,68}. En l'estudi del 2016 tots els gossos que van morir presentaven aquestes alteracions visibles mitjançant proves d'imatge ⁶⁸. La resolució de les lesions en la RM o TC als 3 mesos és indicatiu d'un pronòstic bo, no obstant, no és descarta la possibilitat de recidiva ⁷⁶. L'efecte massa també es relaciona significativament amb un major risc de mort ⁵⁴.

9.4 Característiques del LCR

L'anàlisi del LCR pot ajudar també a determinar el pronòstic. Un anàlisi anormal del LCR als 3 mesos s'associa a un major risc de recaiguda ^{54,76}. És important destacar que les característiques del LCR s'han de combinar amb els resultats de la RM per poder ajustar i tenir una major sensibilitat en el pronòstic.

9.5 Temps d'inici del tractament

L'administració d'immunosupressors s'ha de fer el més aviat possible, per augmentar el TMS ⁷⁷. El temps d'administració, la freqüència i la concentració terapèutica del fàrmac són factors importants per allargar el temps de supervivència i millorar la qualitat de vida dels pacients amb malalties inflamatòries autoimmunes del SNC. En un estudi del 2016 ⁶⁴ realitzat en 25 gossos tractats amb micofenolat mofetil, 3 de 7 gossos tractats abans de 30 dies van presentar una millora dels signes, mentre que el grup de gossos tractats després de 30 dies del diagnòstic (n=11) cap va presentar una remissió dels signes clínics.

Els gossos que tenen una millor resposta al tractament i els signes clínics no recorren durant la reducció gradual de la dosi dels fàrmacs també sembla que tinguin una millor evolució de la malaltia a llarg termini ⁶⁷.

9.6 Supervivència a curt termini

És important també avaluar la supervivència a curt termini. Els gossos que sobreviuen passats els 3 mesos des del diagnòstic, tenen menys risc de morir ⁵⁴. En un estudi del 2013 ⁵⁴ que analitza la supervivència dels gossos es demostra que els pacients que van morir ho van fer durant els primers 3 mesos i els que van arribar als 3 mesos (17 de 39), van arribar a sobreviure mínim fins als 18 mesos. Per tant, la supervivència en els primers 3 mesos sembla un bon indicador del pronòstic de la malaltia en aquest estudi.

10. CONCLUSIONS

Tot i ser descrites fa molts anys, el diagnòstic i control de la progressió de les MUO continua sent un repte en la comunitat veterinària. Aquestes meningoencefalitis idiopàtiques semblen derivar d'algun desordre immunomeditat del SNC on cada malaltia concreta presenta característiques neuropatològiques diferents.

Les MUO representen una patologia freqüent en els gossos i s'han d'incloure en el diagnòstic diferencial del pacient amb simptomatologia neurològica, especialment si són de races predisposades. La dificultat per arribar a un diagnòstic fiable antemortem sense estudi histopatològic dificulta el correcte diagnòstic d'aquestes. Les principals característiques de les MUO s'han resumit en aquest treball i han de servir com a guia per a poder arribar a un diagnòstic pressumptiu antemortem correcte. Els principals criteris pel diagnòstic pressumptiu es poden resumir en els següents paràmetres:

- La MEG afecta principalment a races petites i terriers. La MEN es caracteritza per afectar principalment a gossos Carlins i Maltesos. La LEN afecta a Yorkshires i s'ha descrit també en Bulldogs francesos. Tot i això, els resultats d'estudis recents demostren que gossos de totes les races i edats poden ser afectats.
- Les MUO afecten a gossos més grans de 6 mesos fins als 8-10 anys i les femelles de petit tamany tenen més risc.
- Els signes clínics es presenten de manera ràpida i progressiva, excepte en les formes focals de MEG. Aquests varien depenent de la regió del SNC afectada. La MEG afecta principalment a la substància blanca subcortical, però també pot afectar al còrtex cerebral, tronc del encèfal, meninges i cerebel. La MEG pot afectar també a la medul·la espinal. En la MEN es veu afectada principalment la substància gris de còrtex cerebral i leptomeninges, mentre que el tronc de l'encèfal i el cerebel es veuen rarament afectats. La LEN afecta a la substància blanca periventricular, tàlem i al tronc del encèfal, mentre que les lesions són escasses en el còrtex i a les meninges.
- Donat que requereixen teràpia immunosupressora, es imprescindible descartar possibles malalties infeccioses principalment toxoplasmosis, neosporosis i brom.

Així com també possibles processos neoplàsics o altres malalties inflammatòries no infeccioses.

- En l'anàlisi del LCR es troba una pleocitosi mononuclear amb predomini de limfòcits i hiperproteinèmia.
- La RM es considera la prova d'imatge d'elecció per al diagnòstic, sent les seqüències T2W i T2FLAIR més útils. En la MEG s'observaran lesions de hipertenses a isointenses en T2W i lesions hiperintenses en T2 FLAIR. En la MEN i la LEN s'observaran lesions hiperintenses en T2W i T2FLAIR, amb àrees quístiques en el cas de la LEN.
- El diagnòstic es confirma amb l'estudi histopatològic de les lesions.
 - o MEG: Granulomes focals o disseminats a hemisferis cerebrals, tronc del encèfal manegots perivasculars amb predomini de limfòcits i histiòcits.
 - o MEN: necrosis severa a substància gris dels hemisferis cerebrelas principalment, asimètrica i multifocal amb manegots perivasculars amb predomini de limfòcits i macròfags i astrocitosis al voltant del focus de necrosis.
 - o LEN: necrosis, malàcia i cavitacions asimètriques i bilaterals amb infiltració lleu de macròfags a substància blanca subcortical i tàlem principalment.
- El tractament principal consisteix en una teràpia a base de fàrmacs immunomoduladors i/o immunosupressors. Varis estudis suggereixen que la combinació de prednisolona amb altres fàrmacs immunomoduladors com la citosina arabinosa, la ciclosporina, la procarbazona o el micofenolat mofetil, principalment, comporten avantatges en la teràpia contra les MUO
- El pronòstic de les MUO no tractades és greu i, generalment, fatal. En els gossos tractats variarà de forma individual. Actualment es segueix buscant la combinació farmacològica que aconseguixi un millor control de la malaltia i un augment de la supervivència a llarg plaç.

A dia d'avui són necessaris més estudis per entendre tant l'etiologia com la patofisiologia de les MUO. Es necessari identificar indicadors claus per a poder realitzar un diagnòstic ante mortem estandarditzat, crear protocols de tractament adequats i individualitzats i realitzar més estudis per arribar a tenir factors pronòstics fiables.

8. BIBLIOGRAFIA

Recursos web

www.askjpc.or

vetsuisse.com

Cites bibliogràfiques

1. Pellegrino FC. Enfermedades inflamatorias no infecciosas encefálicas. *Neurovet.* 2014;(February):82-104. <https://www.researchgate.net/publication/260290352>.
2. Granger N, Smith PM, Jeffery ND. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Vet J.* 2010;184(3):290-297.
3. Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. *Vet clin small Anim.* 2014;44:1157-1177.
4. Spitzbarth I, Schenk HC, Tipold A, Beineke A. Immunohistochemical characterization of inflammatory and glial responses in a case of necrotizing leucoencephalitis in a french bulldog. *J Comp Pathol.* 2010;142(2-3):235-241.
5. Park ES, Uchida K, Nakayama H. Comprehensive Immunohistochemical Studies on Canine Necrotizing Meningoencephalitis (NME), Necrotizing Leukoencephalitis (NLE), and Granulomatous Meningoencephalomyelitis (GME). *Vet Pathol.* 2012;49(4):682-692.
6. Caewardine D, Granger N. Non-infectious inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Companion Anim UK Vet.* 2013;18(10):490-494.
7. Gnirs K. Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *J Small Anim Pract.* 2006;47(April):201-206.
8. Suzuki M, Uchida K, Morozumi M, et al. A Comparative Pathological Study on Canine Necrotizing Meningoencephalitis and Granulomatous Meningoencephalomyelitis. *J Vet Med Sci.* 2003;65(11):1233-1239.
9. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: A review and future perspectives. *J Small Anim Pract.* 2010;51(3):138-149.

10. Cherubini GB, Platt SR, Anderson TJ, et al. Characteristics of magnetic resonance images of granulomatous meningoencephalomyelitis in 11 dogs. *Vet Rec.* 2006;159(4):110-115.
11. Nuhsbaum MT, Powell CC, Gionfriddo JR, Cuddon PA. Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Vet Ophthalmol.* 2002;5(1):29-33.
12. Levine JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg SJ, Greer K. Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. 2008:961-968.
13. Kuwamura M, Adachi T, Yamate J, Kotani T, Ohashi F, Summers BA. Necrotising encephalitis in the Yorkshire terrier: A case report and literature review. *J Small Anim Pract.* 2002;43(10):459-463.
14. Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, et al. Necrotizing meningoencephalitis in five chihuahua dogs. *Vet Pathol.* 2008;45(3):336-346.
15. Kitagawa M, Okada M, Watari T, Sato T, Kanayama K, Sakai T. Ocular Granulomatous Meningoencephalomyelitis in a Dog: Magnetic Resonance Images and Clinical Findings. *Japan J Vet Med Sci.* 2008;71(2):233-237.
16. Cornelis I, Volk HA, De Decker S. Clinical presentation, diagnostic findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Vet Rec.* 2016;179(6).
17. Estey CM, Scott SJ, Cerda-gonzalez S. in a large mixed-breed dog. 2014;245(11).
18. Cooper JJ, Schatzberg SJ, Vernau KM, et al. Necrotizing meningoencephalitis in atypical dog breeds: A case series and literature review. *J Vet Intern Med.* 2014;28(1):198-203.
19. Cloquell Miró A, Mateo Pampliega I. Meningoencefalitis de origen desconocido en el perro. *Rev Cent Vet.* 2017;52.
20. Greer KA, Schatzberg SJ, Porter BF, Jones KA, Famula TR, Murphy KE. Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. *Res Vet Sci.* 2009;86(3):438-442.
21. Schrauwen I, Barber RM, Schatzberg SJ, et al. Identification of novel genetic risk loci in maltese dogs with necrotizing meningoencephalitis and evidence of a shared genetic risk across toy dog breeds. *PLoS One.* 2014;9(11).
22. Jeffery U. Urban environment: a risk factor for canine immune-mediated disease? *J Small Anim Pract.* 2017;58(11):639-644.

23. Hoon-Hanks LL, McGrath S, Tyler KL, Owen C, Stenglein MD. Metagenomic Investigation of Idiopathic Meningoencephalomyelitis in Dogs. *J Vet Intern Med*. 2018;32(1):324-330.
24. Kipar A, Baumgärtner W, Vogl C, Gaedke K, Wellman M. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalitis. 1998;35, 43-52.
25. Shibuya M, Matsuki N, Fujiwara K, et al. Autoantibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from Pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci*. 2007;69(3):241-245. doi:10.1292/jvms.69.241
26. Matsuki N, Fujiwara K, Tamahara S, et al. Prevalence of autoantibody in cerebrospinal fluids from dogs with various CNS diseases. *J Vet Med Sci*. 2004;66(3):295-297.
27. Barber RM, Schatzberg SJ, Corneveaux JJ, et al. Identification of Risk Loci for Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *J Hered*. 2011;102(Suppl_1):S40-S46.
28. Okamoto M, Kagawa Y, Kamitani W, et al. Borna disease in a dog in Japan. *J Comp Pathol*. 2002;126(4):312-317.
29. Weissenböck H, Nowotny N, Caplazi P, Kolodziejek J, Ehrensperger F. Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):2127-2130.
30. Schwab S, Herden C, Seeliger F, et al. Non-suppurative Meningoencephalitis of Unknown Origin in Cats and Dogs: an Immunohistochemical Study. *J Comp Pathol*. 2007;136(2-3):96-110.
31. Barber RM, Porter BF, Li Q, et al. Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Pathogen Detection in Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis and Necrotizing Meningoencephalitis. *J Vet Intern Med*. 2012;26(4):962-968.
32. Schatzberg SJ, Haley NJ, Barr SC, et al. Polymerase Chain Reaction Screening for DNA Viruses in Paraffin- Embedded Brains from Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis. *J Virol*. 2005:553-559.
33. Merrett D, O'Neill EJ, Jones B. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. *Irish Vet Jorunal*. 2005;58(2):86-92. doi:10.1186/2046-0481-58-2-86
34. Adamo, P Filippo, adams william. Granulomatous Meningoencephalitis in Dogs. *Compendium*. 2007;(November):678-690.

35. SUMMERS BA, CUMMINGS JF, DE LAHUNTA A. *Veterinary Neuropathology*. St. Louis, MO, USA: Mosby; 1995.
36. Luttgen PJ. Inflammatory disease of the central nervous system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1988;18(3):623-640.
37. Munana KR. Encephalitis and Meningitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1996;26(4):857-874.
38. Thomas WB. Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1998;13(3):167-178.
39. Fliegner RA, Holloway SA, Slocombe RF. Granulomatous meningoencephalomyelitis with peripheral nervous system involvement in a dog. *Aust Vet J*. 2006;84(10):358-361.
40. Gutiérrez E, Blanco B, Novales M, Lucena R, Hernández E, Ginel PJ. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las meningoencefalitis asépticas del perro. *Real Acad Ciencias Vet Andalucía Orient*. 2009;22(1):243-256.
41. Uchida K, Park E, Tsuboi M, Chambers JK, Nakayama H. Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *Vet J*. 2016;213:72-77.
42. Munana K, Luttgen P. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982–1996). *Am Anim Hosp Assoc*. 1998;212:902–6.
43. Vandeveld M, Higgins RJ, Oevermann A. *Veterinary Neuropathology*; 2012.
44. Timmann D, Konar M, Howard J, Vandeveld M. Necrotising encephalitis in a French bulldog. *J Small Anim Pract*. 2007;48(6):339-342.
45. Di Terlizzi R., Platt SR. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part II - Analysis. *Vet J*. 2009;180(1):15-32.
46. Vernau W. Cerebrospinal Fluid Assessment in Dogs and Cats. *50° Congr Naz Multisala SCIVAC, 2005 – Rimini, Ital*. 2000;(0039):1-3.
47. DE LAHUNTA A, GLASS E. *Veterinary Neuro- Anatomy and Clinical Neurology*. (Saunders WB, ed.). Philadelphia, PA, USA; 2009.
48. Cornelis I, Van Ham L, Gielen I, De Decker S, Bhatti SFM. Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *Vet J*. 2019;244:37-44.

49. Carrera I, Richter H, Beckmann K, Meier D, Dennler M, Kircher PR. Evaluation of intracranial neoplasia and noninfectious meningoencephalitis in dogs by use of short echo time, single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3.0 Tesla. *Am J Vet Res.* 2016;77(5):452-462.
50. Wolff CA, Holmes SP, Young BD, et al. Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory and cerebrovascular brain disease in dogs. *Vet intern med.* 2012;26:586-597.
51. Kitagawa M, Kanayama K, Satoh T, Sakai T. Cerebellar focal granulomatous meningoencephalitis in a dog: Clinical findings and MR imaging. *J Vet Med Ser A Physiol Pathol Clin Med.* 2004;51(6):277-279.
52. Flegel T. Breed-Specific Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Encephalitis in Dogs. *Front Vet Sci.* 2017;4(December):1-7.
53. LeCouter RA. Brain Biopsy in Dogs & Cats. In: *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings.* ; 2011.
54. Lowrie M, Smith PM, Garosi L. Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *Vet Rec.* 2013;172(20):527.
55. Mercier M, Barnes Heller HL. Efficacy of glucocorticoid monotherapy for treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown etiology: a prospective study in 16 dogs. *Vet Med Sci.* 2015;1(1):16-22.
56. Adamo F, O'Brien R. Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *ournal Am Vet Med Assoc.* 2004;225:211–1216.
57. Cuddon P, Coates J, Murray M. New treatment for granulomatous meningoencephalitis. *Proc 20th ACVIM Forum.* 2002:319–321.
58. Jung D-I, Kang B-T, Park C, et al. A comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with sole prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci.* 2007;69(12):1303-1306.
59. Pakozdy A, Leschnik M, Kneissl S, et al. dogs with suspected GME treated with ciclosporin. *Vet Rec.* 2009;164(3):89-90. doi:19151407

60. JUNG D-I, KIM J-W, PARK H-M. Long-Term Immunosuppressive Therapy with Cyclosporine plus Prednisolone for Necrotizing Meningoencephalitis in a Pekingese Dog. *J Vet Med Sci.* 2012;74(6):765-769.
61. Adamo PF, Rylander H, Adams WM. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J Small Anim Pract.* 2007;48(9):486-496.
62. M. Z, S. S, K. V, et al. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J Small Anim Pract.* 2006;47(10):588-595.
63. Trumel C, Menaut P, Landart J, Behr S, Lanore D, Trumel C. Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinose. 2016;(February).
64. Woolcock AD, Wang A, Haley A, Kent M, Creevy KE, Platt SR. Treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown aetiology with mycophenolate mofetil and corticosteroids: 25 cases (2007–2012). *Vet Med Sci.* 2016;2(2):125-135.
65. Barnoon I, Shamir MH, Aroch I, et al. Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005-2011). *J Vet Emerg Crit Care.* 2016;26(1):116-124.
66. Coates JR, Barone G, Dewey CW, Vitale CL, Holloway-Azene NM, Sessions JK. Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998-2004). *J Vet Intern Med.* 2007;21(1):100-106.
67. Wong MA, Hopkins AL, Meeks JC, Clarke JD. Evaluation of treatment with a combination of azathioprine and prednisone in dogs with meningoencephalomyelitis of undetermined etiology: 40 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 2010;237(8):929-935.
68. Lowrie M, Thomson S, Smith P, Garosi L. Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Vet J.* 2016;213:1-5.
69. Behr S, Radaelli ST. SHORT COMMUNICATIONS Treatment of meningoencephalitis of. *Vet Rec.* 2009.

70. Cornelis I, Volk HA, Van Ham L, De Decker S. Prognostic factors for 1-week survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Vet J*. 2016;214:91-95.
71. Crook KI, Early PJ, Messenger KM, Muñana KR, Gallagher R, Papich MG. The pharmacokinetics of cytarabine in dogs when administered via subcutaneous and continuous intravenous infusion routes. *J Vet Pharmacol Ther*. 2013;36(4):408-411.
72. Adamo PF, Rylander H, Adams WM. Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J Small Anim Pract*. 2007;48(9):486-496.
73. Moon JH, Jung HW, Lee HC, et al. A study of experimental autoimmune encephalomyelitis in dogs as a disease model for canine necrotizing encephalitis. *J Vet Sci*. 2015;16(2):203-211.
74. Flegel T, Boettcher IC, Matiasek K, et al. Comparison of oral administration of lomustine and prednisolone or necrotizing encephalitis in dogs. *Javma*. 2011;238:337-345.
75. Miller E. Immunosuppressive therapy in the treatment of immune-mediated disease. *J Vet Intern Med*. 1992;6:206-213.
76. Beckmann K, Carrera I, Steffen F, et al. A newly designed radiation therapy protocol in combination with prednisolone as treatment for meningoencephalitis of unknown origin in dogs: A prospective pilot study introducing magnetic resonance spectroscopy as monitor tool. *Acta Vet Scand*. 2015;57(1).
77. JUNG D-I, LEE H-C, HA J, et al. Unsuccessful Cyclosporine plus Prednisolone Therapy for Autoimmune Meningoencephalitis in Three Dogs. *J Vet Med Sci*. 2013;75(12):1661-1665.